

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prognostische Relevanz des thyreoidalen Transkriptionsfaktor 1
bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Tamar Zhamurashvili

aus Tiflis

Datum der Promotion: 06.03.2020

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	III
Abstract	I
Abstract in English	I
1 Einleitung	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Epidemiologie	1
1.3 Ätiologie	3
1.4 Histologie.....	4
1.5 Immunhistochemie	7
1.6 Molekularpathologische Untersuchung und Treibermutationen	7
1.7 Therapiemodalitäten	8
1.7.1 Chemotherapie	8
1.7.2 Target-Therapie	9
1.7.3 Immuntherapie.....	10
1.8 Der thyreoidale Transkriptionsfaktor 1	10
2 Hypothese und Zielsetzung	13
3 Patienten und Methoden.....	14
3.1 Erfasste Parameter und Definitionen	14
3.2 Datenerfassung und statistische Auswertung.....	15
4 Ergebnisse	18
4.1 Patientencharakteristika	18
4.1.1 Das Alter	18
4.1.2 Geschlecht	19
4.1.3 Rauchgewohnheiten.....	20
4.1.4 ECOG-Status	20
4.2 Tumorspezifische Merkmale	22
4.2.1 T-Deskriptor (lokale Tumorausbreitung)	23
4.2.2 N-Deskriptor (Lymphknotenstatus)	23
4.2.3 M-Deskriptor (Fernmetastasierung).....	23
4.2.4 Immunhistochemische Charakterisierung.....	27
4.2.5 Molekularpathologische Alterationen.....	28
4.3 Systemische Therapie	28
4.4 Überlebenswahrscheinlichkeit (OS und PFS)	31
4.4.1 Überlebenswahrscheinlichkeit (OS und PFS) in Abhängigkeit der.....	31
TTF 1-Expression.....	31
4.4.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten (OS und PFS) in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht,	
ECOG-PS und Rauchgewohnheiten	33
4.4.3 Überlebenswahrscheinlichkeiten (OS und PFS) nach T-, N- und M-Deskriptoren.....	42
4.4.4 Überlebenswahrscheinlichkeiten (OS und PFS) in Abhängigkeit immunhistochemischer	
Marker und molekularpathologischer Alterationen.....	50
4.4.5 Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit der Systemtherapien.....	55
4.4.6 TTF 1-positive vs. TTF 1-negative pulmonale Adenokarzinome	61
4.5 COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren.....	61
5 Diskussion	65

5.1	TTF 1-negative pulmonale Adenokarzinome.....	73
5.2	Ausblick	75
6	Literaturverzeichnis	76
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	88
7.1	Abbildungsverzeichnis	88
7.2	Tabellenverzeichnis.....	89
8	Lebenslauf	90
9	Eidesstattliche Versicherung	91
10	Danksagung	92

Abkürzungsverzeichnis

AAH	Atypische adenomatöse Hyperplasie
ACS	American Cancer Society
ADC	Adenokarzinom
AIS	Adenokarzinoma in situ
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
ATS	The American Thoracic Society
BAC	Bronchoalveoläres Karzinom
BRAF	B-rapidly accelerated fibrosarcoma
BSC	Best Support of care
CDX2	Caudal-Type Homeobox Transcription Factor 2
CK	Cytokeratin
CPS	Cancer Prevention Study
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EML 4	Echinoderm microtubule-associated protein-like 4
ERS	The European Respiratory Society
HD	Homeodomäne
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
IASLC	The International Association for the Study of Lung Cancer
ID	Inhibitor-domäne
IHC	Immunhistochemie
IPF	Idiopathic Pulmonary Fibrosis
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma
Kda	Kilodalton
KI	Konfidenzintervall
LCLC	Large Cell Lung Cancer
MIA	Minimalinvasives Adenokarzinom
NEC	Neuroendokrine Carcinoma
NET	Neuroendokrine Tumoren
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer

ORR	Overall Response Rate
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PS	Performance Status
RR	Remissionsrate
SCC	Squamous Cell Cancer
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SP	Surfactant-Protein
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitoren
TRU	Terminal respiratory unit
TTF 1	Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1
WHO	World Health Organization

Abstract

Pulmonale Adenokarzinome sind durch unterschiedliche Wachstumsmuster, immunhistochemische Merkmale, molekulare Alterationen und damit verbunden eine variable Prognose gekennzeichnet. Die zunehmenden Kenntnisse über immunhistochemische und molekulare Alterationen deuten auf die Komplexität dieser Tumore hin, welche somit nicht mehr als eine einzige Tumorentität betrachtet werden können.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die prognostische Relevanz von TTF 1 bei fortgeschrittenen pulmonalen Adenokarzinomen zu untersuchen. Anhand von 563 Patienten im Stadium IV konnte eine annähernde Verdopplung des Überlebens für Patienten mit TTF 1-positiven Adenokarzinomen im Vergleich zu TTF 1-negativen nachgewiesen werden (9,46 Monate vs. 4,96 Monate). Analog zeigte sich auch ein deutlich verlängertes PFS (6,54 Monate vs. 4,21 Monate). Die TTF 1-Expression stellte sich in der multivariablen COX-Regression als unabhängiger prognostischer Marker für das OS ($p < 0,001$) und das PFS ($p = 0,010$) dar.

TTF 1-positive Patienten waren häufiger weiblich (48,9% vs. 36,1%), in einem besseren Allgemeinzustand (ECOG 0: 35,0% vs. 19,7% und ECOG 3/4: 9,3% vs. 22,4%), wiesen häufiger Treibermutationen auf (22,7% vs. 4,8%) und zeigten seltener multiple Fernmetastasen (5,5% vs. 15,3%).

Als weitere prognostisch relevante Faktoren wurden in der multivariablen Analyse für das OS und PFS der ECOG-PS ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,026$) und die Anzahl der Chemotherapie-Zyklen ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,027$) bzw. zielgerichtete Therapien ($p = 0,004$, nur OS) identifiziert.

Möglicherweise stellt die TTF 1-Expression somit ein Unterscheidungsmerkmal zweier grundverschiedener Tumorleiden dar, wobei die fehlende Expression schlecht differenzierte, hoch aggressive Tumore auszeichnet.

Abstract in English

Pulmonary adenocarcinomas are characterized by different growth patterns, immunohistochemical features, molecular alterations and a variable prognosis. Increasing knowledge of immunohistochemical and molecular alterations points to the complexity of these tumors, which thus can no longer be considered as a single tumor entity.

The aim of this study was to investigate the prognostic relevance of TTF 1 in advanced pulmonary adenocarcinomas. We conducted a retrospective study in 563 patients with stage IV and demonstrated an approximate doubling of overall survival (OS) in TTF 1-positive patients (9.46 months vs. 4.96 months) and a markedly increased progression-free survival (PFS; 6.54 months vs. 4.21 months). Multivariate COX regression analysis identified TTF 1-expression as an independent prognostic factor for OS ($p < 0.001$) and PFS ($p = 0.010$).

TTF 1-positive patients were more likely to be female (48.9% vs. 36.1%), in better general condition (ECOG 0: 35.0% vs. 19.7% and ECOG 3/4: 9.3% vs 22.4%), had more frequent driver mutations (22.7% vs. 4.8%) and had less frequently multiple distant metastases (5.5% vs. 15.3%). In multivariable analysis, ECOG-PS ($p < 0.001$ or 0.026, respectively) and the number of chemotherapy cycles ($p < 0.001$ or 0.027, respectively) or targeted therapies ($p = 0.004$, OS only) were identified as independent prognostic factors for OS and PFS.

Thus, TTF 1 expression may be a distinguishing feature of two fundamentally different malignancies with lack of TTF 1 expression characterizing poorly differentiated, highly aggressive pulmonary adenocarcinomas.

1 Einleitung

Malignome sind nach kardiovaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache [126]. Das Lungenkarzinom ist dabei eine führende Tumorerkrankung, die häufigste tumorbedingte Todesursache unter Männern und die zweithäufigste unter Frauen [3,12]. Ein besseres Verständnis der Histomorphologie und die Entdeckung molekularer Alterationen führten zur Entwicklung der personalisierten Medizin mit revolutionären Änderungen von Therapiekonzepten und deutlicher Prognoseverbesserung. Eine bessere Differenzierung der unterschiedlichen Tumorentitäten sowie der Subgruppen ist dabei für die personalisierte, gezielte Therapie und letztlich für ein besseres Überleben unabdingbar.

1.1 Definition

Lungenkarzinome sind primär in der Lunge entstandene, epitheliale Malignome, die eine große Heterogenität, komplexe molekulargenetische Merkmale und eine hohe Mutationslast aufweisen [71]. Konventionell morphologisch werden primär nicht-kleinzellige von neuroendokrinen Tumoren unterschieden [24].

1.2 Epidemiologie

1912 sah William Osler in seinem Lehrbuch über Medizin Lungentumore als seltene Entität an. Seitdem entwickelte sich das Lungenkarzinom zu einer der häufigsten Tumorerkrankungen weltweit, bedingt durch den seitdem rasant gestiegenen Zigarettenkonsum [12]. Weiterhin besteht sicherlich ein Einfluss der zunehmenden Alterung der Bevölkerung.

2012 starben mehr als 1,6 Millionen Menschen weltweit an Lungentumoren, die meisten davon in Entwicklungsländern (63% der Männer, 57% der Frauen) [2]. Bei Männern sind die höchsten Inzidenzraten in Nordamerika, Ostasien, Mittel- und Südeuropa (48,5 bis 56,5 pro 100.000) zu beobachten. Bei Frauen sind die Inzidenzraten von Lungenkrebs weltweit geringer, die höchsten Raten werden in Nordamerika und Nordeuropa beobachtet (35,8 bis 37 pro 100.000) [1]. Die

niedrigste Inzidenz mit teilweise weniger als 1 Diagnose je 100.000 Personen entfallen bei beiden Geschlechtern auf Zentral- und Westafrika [4].

In der Bundesrepublik Deutschland erkrankten im Jahr 2014 19.280 Frauen und 34.500 Männer an Lungenkrebs, ca. 15.524 Frauen und 29.560 Männer verstarben im gleichen Zeitraum an dieser Erkrankung. Somit sind Lungenkarzinome mit einem Anteil von 24 % die häufigste tumorbedingte Todesursache unter den Männern und mit 15% nach Brustkrebs die zweithäufigste unter Frauen [3]. Bemerkenswert ist, dass die Inzidenz- und Mortalitätsraten sich in letzten Jahrzehnten bei beiden Geschlechtern gegenläufig entwickeln. So steigen diese bei Frauen kontinuierlich an, wohingegen bei Männern seit etwa 1990 eine Stagnation und nunmehr sogar eine abfallende Tendenz beobachtet wird. Dieser Trend lässt sich am ehesten auf den Zigarettenkonsum zurückführen, da dieser in der männlichen Bevölkerung stetig zurückgeht, während er bei Frauen weiter ansteigt [3]. Grundsätzlich sterben jedoch weiterhin etwa doppelt so viele Männer wie Frauen pro Jahr an der Erkrankung.

Das Verhältnis der neuroendokrinen Tumoren/Karzinomen (NET/NEC) zu nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) beträgt 1 zu 4. Bei Letzteren sind Plattenepithelkarzinome (SCC) mit 31,3% vs. 14,2% bei Männern häufiger vertreten als bei Frauen, während es sich bei den Adenokarzinomen (ADC) mit 31,7% vs. 45,8% genau umgekehrt verhält [5, 6]. Das mediane Erkrankungsalter beträgt bei Frauen 68, bei Männern 70 Jahre [7].

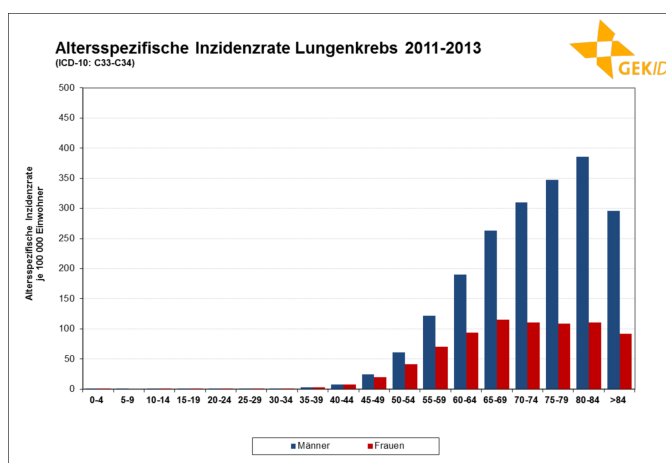


Abb. 1.1. Altersspezifische Inzidenzrate der Lungenkarzinome in 2011-2013Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas)

1.3 Ätiologie

Das Lungenkarzinom ist eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung. Zigarettenrauch, auch das Passivrauchen sind als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung anerkannt. Der steile Anstieg der Inzidenz kann sicherlich als Folge der Industrialisierung der Tabakwarenherstellung im späten 19. Jahrhundert angesehen werden [12]. Die erste große, prospektive Studie, die den Zusammenhang zwischen Rauchen und Mortalität untersuchte, war die 1959 von der „American Cancer Society“ (ACS) initiierte Cancer Prevention Study I (CPS I) [17]. Bei aktiven Rauchern war das Mortalitätsrisiko in den ersten 6 Jahren der Beobachtungszeit im Vergleich zu Nie-Rauchern bei Frauen um das 2,69-fache (95% KI (Konfidenzintervall): 2,14-3,37) und bei Männern sogar um das 11,35-fache (95% KI: 9,10-14,15) erhöht. Die Nachfolgestudie CPS II zeigte 1982 anhand einer Kohorte von 1,2 Millionen Menschen einen deutlichen Anstieg des relativen Risikos verglichen mit CPS I. So lag das relative Mortalitätsrisiko für rauchende Frauen bei 11,94 (95% KI: 9,99-14,26) und bei Männern bei 22,36 (95% KI: 17,77-28,13) [18]. Eine 2013 im „New England Journal of Medicine“ publizierte Analyse zeigte Trends der tabakassoziierten Mortalitätsraten in den letzten 50 Jahren auf [16]. So nimmt die Mortalität bei rauchenden Frauen im Vergleich zu lebenslangen Nie-Raucherinnen weiterhin rasant zu und lag im Zeitraum von 2000 bis 2010 bei 25,66 (95% KI: 23,17-28,40). Bei Männern lässt sich dagegen eine Plateaubildung mit einem relativen Mortalitätsrisiko von 24,97 (95% KI: 22,20-28,09) feststellen (Abb. 1.2).

Die Inzidenzrate pulmonaler Adenokarzinome nahm in den letzten Jahrzehnten schneller zu als die der Plattenepithelkarzinome [18]. Diesbezüglich existiert eine zeitliche Korrelation mit der zunehmenden Verbreitung von Filterzigaretten. Diese enthalten zwar weniger Nikotin bei jedoch deutlich höherer Konzentrationen an Nitrosaminen, welche ein klarer Risikofaktor für Adenokarzinome sind [6, 18].

Bei Berufs- und Umweltkarzinogenen sind Radon und Asbest von großer Bedeutung. Weiterhin ist eine Exposition gegenüber verschiedensten Schwermetallen und Kohlenwasserstoffverbindungen wie bspw. Arsen, Chrom, Chlorsulfid und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen ätiologisch relevant. Nikotinkonsum stellt in Zusammenhang mit beruflichen Karzinogenen nicht nur einen konkurrierenden Risikofaktor dar, sondern führt bei Einwirkung von Radon, Asbest und Arsen zu einem exponentiell steigenden Erkrankungsrisiko

[6]. Einen weiteren Risikofaktor stellen alveolargängige Feinstäube bspw. aus der Verbrennung fossiler Brennstoffe dar, insbesondere sind hier Dieselabgase mit ihren Karzinogenen Benzol und Formaldehyd zu nennen [6].

Darüber hinaus können sich Lungenkarzinome im Rahmen struktureller Lungengerüsterkrankungen im bereits „vorgeschädigten“ Lungengewebe entwickeln. Hier sind Lungenfibrosen oder Narben/Kavernen bei stattgehabter Tuberkulose zu nennen. So haben die Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) ein 5-fach erhöhtes Karzinomrisiko [85].

Nicht zuletzt sind endogene und genetische Faktoren zu erwähnen, die insbesondere bei Nichtrauchern nicht nur die Karzinomentstehung begünstigen, sondern auch Krankheitsverlauf und Prognose bestimmen [20].

1.4 Histologie

Eine histologische Tumorklassifikation ist sowohl aus therapeutischer als auch prognostischer Sicht unabdingbar. In 85-90% handelt es sich um ein NSCLC [30]. Das ADC ist hier mit 35-40% aller Lungentumore die häufigste Tumorentität (Tab. 1.1), gefolgt von SCC (25-30%) und großzelligen Karzinomen (LCLC: 10-15%) [21]. In 10-15% liegt ein NET/NEC vor, in diese Gruppe fallen die gut differenzierten pulmonalen Karzinoide ebenso wie die schlecht differenzierten, hochaggressiven großzellig-neuroendokrinen und kleinzelligen Lungenkarzinome (SCLC).

In den vergangenen 20 bis 25 Jahren ist die Inzidenzrate der ADCs deutlich angestiegen. Basierend auf der unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeit wurde 2011 eine neue histologische Klassifikation der ADCs publiziert, in der präinvasive Läsionen von minimalinvasiven und invasiven Adenokarzinomen unterschieden werden [58].

Die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) und das Adenocarcinoma in situ (AIS) zählen zu den präinvasiven Läsionen und entsprechen der Plattenepitheldysplasie sowie dem Carcinoma in situ (CIS) bei den Plattenepithelkarzinomen. Eine AAH ist eine lokale, kleine (<0,5 cm) Proliferation atypischer Typ-II-Pneumozyten und / oder Clara-Zellen, die die Alveolen und ggf. respiratorischen Bronchiolen auskleiden. Das AIS, früher als bronchoalveoläres Karzinom (BAC)

bezeichnet, ist ein kleiner Tumor (≤ 3 cm) mit lepidischem, rein oberflächlichem Wachstumsmuster ohne eine stromale, vaskuläre oder pleurale Invasion. Minimalinvasive Adenokarzinome (MIA) sind ebenfalls kleine Tumore (≤ 3 cm) mit prädominant lepidischem Wachstum, weisen jedoch einen invasiven Anteil (≤ 5 mm) auf. Die Prognose für Patienten mit solitären AIS und MIA nach kompletter Resektion ist exzellent mit einer 100%-igen 5-Jahres-krankheitsfreien Überlebensrate [58].

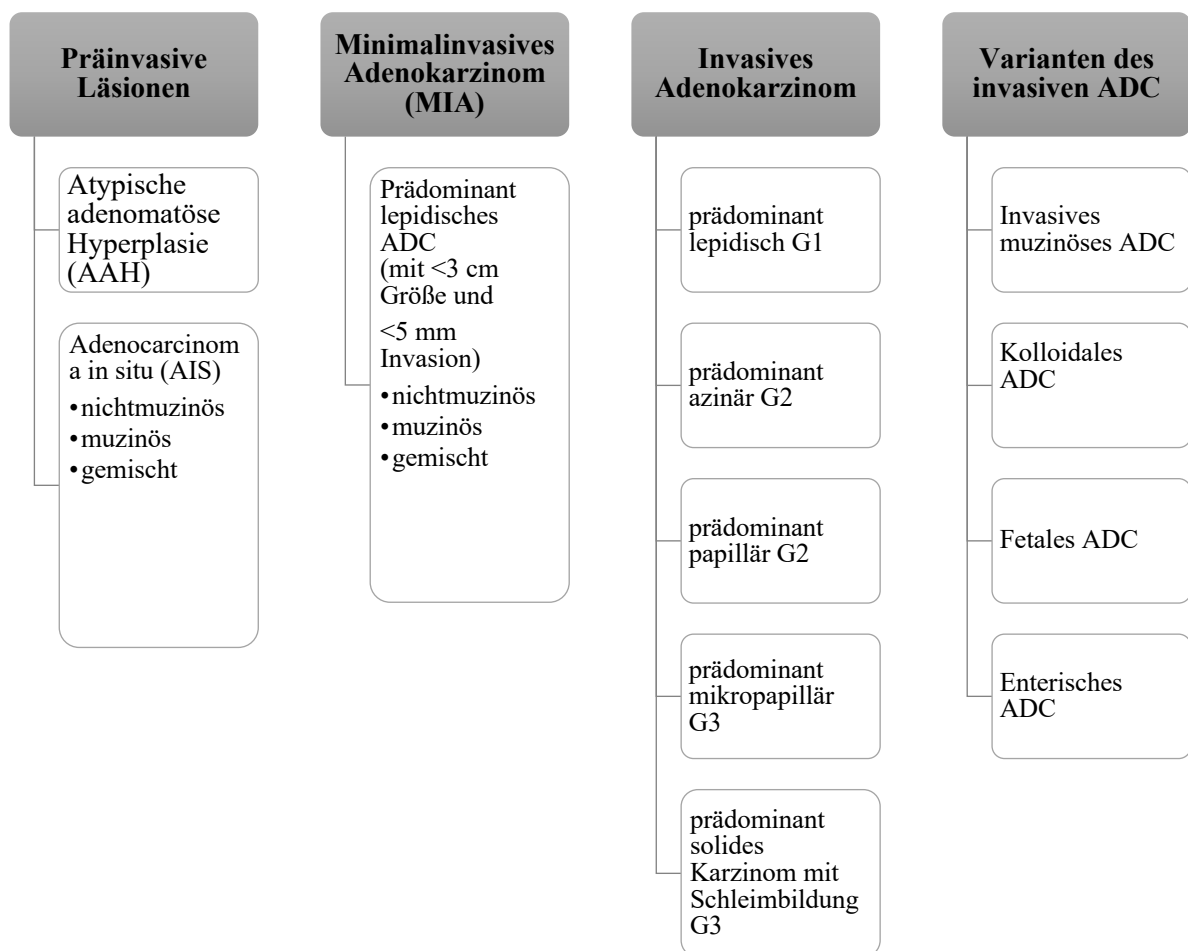
Tab. 1.1 Die aktuelle Klassifikation pulmonaler Karzinome anhand der Klassifikation der „World Health Organization“ (WHO) und „International Agency for Research on Cancer“ (IARC)

Plattenepithelkarzinom	verhornend
	nicht verhornend (p40+, TTF 1-)
	basaloid (p40+/TTF 1-)
Adenokarzinom	präinvasiv
	minimalinvasiv
	invasiv
	Varianten
Großzelliges Karzinom	
Neuroendokrine Tumore	Typisches Karzinoid
	Atypisches Karzinoid
	Großzelliges neuroendokrines Karzinom (LCNEC)
	Kleinzelliges Karzinom (SCLC)

70-90% der resezierten Lungentumore stellen sich als invasive ADCs dar [58]. Anhand der neuen IASLC/ATS/ERS-Klassifikation („The International Association for the Study of Lung Cancer“ (IASLC), „American Thoracic Society“ (ATS) und „European Respiratory Society“ (ERS)) wird aufgrund der unterschiedlichen Prognose eine Aufteilung nach prädominiertem Wachstumsmuster empfohlen [26]. Sie können histologisch von gut differenzierten, lepidischen (G1), über azinäre und papilläre (G2) bis hin zu mikropapillären und soliden Adenokarzinomen (G3) variieren. Eine 2012 publizierte Studie mit 500 resezierten Adenokarzinomen der Stadien I und II zeigte einen

signifikanten Unterschied des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom Wachstumsmuster. So lag das Gesamtüberleben bei prädominant lepidisch wachsenden ADCs nach kompletter Resektion bei 78,5 Monaten vs. 44,9 Monate für die mit einem prädominant mikropapillären Wachstumsmuster ($p=0,007$; Log-Rank-Test) [72].

Tab. 1.2 IASLC/ATS/ERS-Klassifikation pulmonaler Adenokarzinome



1.5 Immunhistochemie

Die immunhistochemische Untersuchung (IHC) erlaubt zumeist eine valide Unterscheidung hinsichtlich Karzinomtyp bzw. Subtyp, was aufgrund der häufig endoskopisch gewonnenen Proben geringerer Größe mit zudem teils aus dem Verband gelösten Zellen enorm hilfreich ist. Weiterhin erlaubt sie meist eine Differenzierung zwischen primärem Lungenkarzinom und Metastase eines extrapulmonalen Primarius. Die „Deutsche Gesellschaft für Pathologie“ hat diagnostische Empfehlungen hinsichtlich der Verwendung einzelner Marker publiziert, um den Gewebeverbrauch so gering wie möglich zu halten [86]. Initial wird die Verwendung lediglich eines einzigen Markers für jeden Tumortyp empfohlen. Der thyreoidale Transkriptionsfaktor 1 (TTF 1) wird dabei als bester Marker für pulmonale Adenokarzinome angesehen [86]. Sollte eine hinreichende Diagnose damit nicht gestellt werden können, sollten Zusatzuntersuchungen mit der Frage eines primär pulmonalen (CK7) oder gastrointestinalen (CK20) Ursprungs erfolgen. Weiterhin lässt sich so ggf. eine neuroendokrine (Chromogranin, Synaptophysin und CD56) oder eine mesenchymale Herkunft (Vimentin und Glattmuskelactin) nachweisen [10]. Im Rahmen neuer Entwicklungen findet die IHC nun nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Identifikation von Prädiktoren für ein Therapieansprechen eine Rolle. Hier ist insbesondere die „Programmed death-ligand 1“-Testung (PD-L1) im Rahmen immuntherapeutischer Ansätze zu nennen [73].

1.6 Molekularpathologische Untersuchung und Treibermutationen

Im Rahmen der Karzinogenese kommt es zur Akkumulation multipler somatischer Mutationen mit genetischen sowie epigenetischen Veränderungen. Insbesondere Lungenkarzinome zeichnen sich durch eine sehr hohe Mutationsrate aus [124]. Diese Mutationslast wird auch als „tumor mutational burden“ bezeichnet. Da Rauchen den Haupttrigger hierfür darstellt, ist die Mutationslast bei ADCs unter Wenig- oder Nie-Rauchern viel geringer [23]. Neben der fehlenden Exposition gegenüber (Zigaretten-) Rauch spielt hier allerdings auch das Vorhandensein onkogener Treibermutationen eine wichtige Rolle. Treibermutationen führen zu (unkontrolliertem) Wachstum und Apoptoseresistenz, mitunter ist der Tumor vollkommen auf diese Mutation angewiesen. Bei pulmonalen Adenokarzinomen spielen Mutationen wie EGFR- (Epidermal Growth Factor Receptor) und BRAF-Mutation (B-rapidly accelerated fibrosarcoma)

sowie ALK-EML4- (Anaplastic Lymphoma Kinase) und ROS1-Translokation eine wichtige Rolle. Diese Alterationen kommen in unterschiedlichem Maße vor. So ist die EGFR-Mutation in den USA in 10% und in Asien in bis zu 30-50% der Patienten mit einem pulmonalen ADC nachweisbar [22]. BRAF-Mutationen kommen dahingegen in 1-2% und ALK-EML- bzw. ROS1-Translokationen in 5% und 1% der Fälle vor [22]. Erwähnenswert ist der hohe negative prädiktive Wert (96%) einer fehlenden TTF 1-Expression für das Vorhandensein einer EGFR-Mutation [79]. Eine spezifisch auf die jeweilige Treibermutation ausgerichtete Behandlung führt nachweislich zu einer verbesserten Ansprechrate verglichen mit konventioneller Chemotherapie [30]. Weiterhin sind progressionsfreies (PFS) wie Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit Treibermutation und zielgerichteter Therapie signifikant verlängert [30]. Aus diesem Grund wird bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom der Lunge ohne kurativen Therapieansatz eine molekularpathologische Analyse der relevanten Gene noch vor Einleitung der Erstlinientherapie empfohlen.

1.7 Therapiemodalitäten

Die NSCLCs sind heterogene Tumore mit komplexen molekulargenetischen Merkmalen. Aus diesem Grund wird unter Berücksichtigung von Tumorstadium, Histologie, Immunhistochemie, molekulargenetischen Alterationen, Nebendiagnosen, Alter und Allgemeinzustand (eingeschätzt anhand des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)) ein individualisiertes Therapiekonzept erstellt.

1.7.1 Chemotherapie

Patienten mit Metastasen ohne Nachweis einer Treibermutation und mit $< 50\%$ PD-L1-Expression haben die schlechteste Prognose mit einer medianen Überlebenszeit zwischen 8 und 12 Monaten. Die therapeutischen Optionen für diese Gruppe sind relativ begrenzt und beinhalten entweder eine Chemotherapie oder Best Supportive care (BSC). Eine Metaanalyse aus 16 randomisierten kontrollierten Studien mit 2.714 Patienten, die eine Chemotherapie vs. BSC bei fortgeschrittenem NSCLCs untersuchte, zeigte einen signifikanten Vorteil der Chemotherapie mit Anstieg der

Überlebensrate um 23% und Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate um 9% (HR (Hazard ratio): 0,77; 95% KI: 0,71-0,83; $p < 0,0001$) [34]. Daher sollten alle Patienten mit einem ECOG-PS zwischen 0 und 2 nach aktuellen Leitlinien eine platinbasierte Chemotherapie erhalten. Für Patienten mit einem eher schlechten Allgemeinzustand (ECOG 3-4) wird dahingegen ein BSC Konzept empfohlen, da hier eher die unerwünschten Wirkungen der Chemotherapie überwiegen und zum Teil die Prognose der Patienten sogar verschlechtern [28].

Eine platinbasierte Dublette ist einer nicht-platinhaltigen Kombination unter Berücksichtigung der Kontraindikationen überlegen und mit einer signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 22% assoziiert [43]. Es gibt mehrere Therapieregime bestehend aus Platin und vorzugsweise einem Drittgenerationszytostatikum wie Pemetrexed, Vinorelbin, Gemcitabin und Paclitaxel oder Nab-Paclitaxel. Die verschiedenen Regime sind dabei weitgehend vergleichbar wirksam bei unterschiedlichem Toxizitätsprofil [36, 40, 41, 42]. Allerdings scheint die Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed verglichen mit Cisplatin und Gemcitabin prognostisch etwas günstiger [38] und mit einem vorteilhaften Nebenwirkungsprofil assoziiert zu sein [35]. Daher wird bei Patienten mit pulmonalen ADC unter Berücksichtigung der Kontraindikationen für Cisplatin eine Chemotherapie mit Cisplatin und Pemetrexed empfohlen [37].

1.7.2 Target-Therapie

EGFR ist ein Transmembranrezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität. Bis jetzt sind EGFR-Mutationen in den Exons 18, 19, 20 und 21 beschrieben und kommen in ca. 14% der Fälle vor. Die wichtigsten sensibilisierenden Mutationen sind Exon-19-Deletionen (am häufigsten delE746-A750) und Exon 21-Punktmutationen (L858R). Gefitinib, Erlotinib und Afatinib sind in der Erstlinientherapie für diese Patienten zugelassen und verlängern das PFS um 9-13 Monaten mit einer Remissionsrate (RR) von 50-75% [39].

Die ALK-EML4-Translokation wurde im Jahr 2007 erstmals identifiziert. Eine randomisierte Phase III Studie (PROFILE 1014) mit 343 Patienten ergab eine deutliche Verbesserung sowohl des PFS als auch der Ansprechrate auf Crizotinib im Vergleich zur Standard-Chemotherapie (ORR (Overall Response Rate): 74% vs. 45%, $p < 0,001$; PFS 10,9 vs. 7,0 Monate, HR 0,45, $p < 0,001$) [49]. Bemerkenswert ist, dass die kumulative progressionsfreie Zeit für Patienten mit ALK-

Translokation, die eine Behandlung mit einem Erst- und Zweitgenerations-ALK-TKI erhalten, ca. 50 Monate beträgt [39].

Eine ROS1-Translokation wurde initial in Glioblastomen und Cholangiokarzinomen beschrieben. In ca. 1-2% der NSCLCs ist eine ROS1-Translokation auch vorhanden und weist eine große Ähnlichkeit mit der ALK-Tyrosinkinase-Domäne auf. Der ALK-TKI Crizotinib ist daher auch hier wirksam [50].

Eine BRAF-V600E-Mutation findet sich bei ca. 1-2% der NSCLC-Patienten. Aktuell für eine Behandlung zugelassen ist die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib. [51].

1.7.3 Immuntherapie

Die Immuntherapie ist ein weiterer vielversprechender Therapieansatz. Zum Einsatz kommen Antikörper-basierte Therapien mit sogenannten Checkpoint-Inhibitoren, die zu einer Aktivierung des Immunsystems mit Infiltration des Tumors durch zytotoxische T-Zellen führen. Aufgrund der Ergebnisse der Keynote-024 Studie mit Pembrolizumab vs. Chemotherapie ist die Substanz in der Erstlinientherapie bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von mindestens 50% aufgrund ihrer deutlichen Überlegenheit zugelassen [54]. Weiterhin stehen der PD-1 Antikörper Nivolumab und der PD-L1-Antikörper Atezolizumab für die Zweitlinienbehandlung zur Verfügung.

1.8 Der thyreoidale Transkriptionsfaktor 1

Der thyreoidale Transkriptionsfaktor 1 (TTF 1), auch bekannt als NKX 2.1-Protein ist eine einzelne Polypeptidkette, bestehend aus 371-378 Aminosäuren mit einer molekularen Masse von 38-42 kD, die von einem auf dem Chromosom 14q13 lokalisierten Genlocus kodiert wird. In der menschlichen Lunge in den Typ II Pneumozyten sowie Clara-Zellen wird nur das Protein mit 42 kDa Molekularmasse exprimiert. Eine etwas größere TTF 1-Isoform von ~ 46 kDa wurde in der Maus beschrieben [125]. Zwei Aktivierungsdomänen befinden sich jeweils am N- und C-Terminus und sind an der transkriptionellen Aktivierung von TTF 1 beteiligt [80].

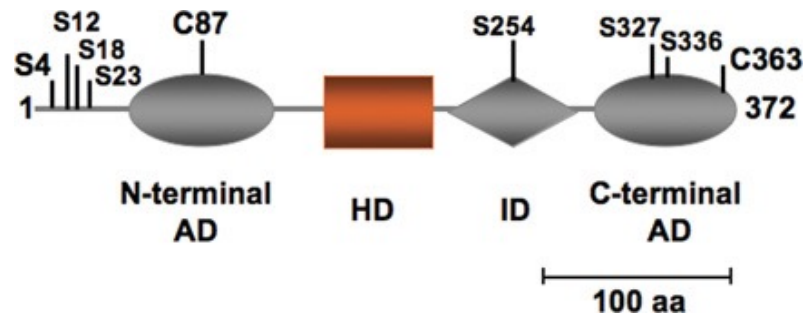


Abb. 1.2 Schematische Darstellung der funktionellen Domäne von TTF 1-Protein

AD: N- und C-Terminal Aktivierungsdomäne; HD: Homeodomain; ID: Inhibitor-domäne; C: Position der redoxsensitiven Cysteinreste; S: Serinphosphorylierungsstellen.

TTF 1 wird während der Embryogenese in der Lunge, der Schilddrüse und im Diencephalon exprimiert und ist an der Regulation von Entwicklung und Morphogenese dieser Organe beteiligt [64]. Eine TTF 1-Deletion in Mäusen führt durch das Fehlen von Lungen- und Schilddrüsenparenchym sowie ausgedehnte Defekte in der ventralen Region des Vorderhirns zur Totgeburt [80].

Nach der Geburt kontrolliert TTF 1 mehrere Gene im Stoffwechsel der Schilddrüse wie bspw. Thyreoglobulin, Thyreoperoxidase, Thyreotropinrezeptor und Natriumiodid-Symporter [80]. In der Lunge wird TTF 1 ubiquitär in den peripheren Lungenepithelzellen sowie den Typ II-Pneumozyten exprimiert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Expression von Surfactant (A-, B- und C-Protein) sowie eines „Clara-Zell-sekretorischen Proteins“ (Abb. 1.4). Eine Haploinsuffizienz von TTF 1 bei Menschen, die heterozygot für die TTF 1-Mutation sind, ist mit Hypothyreose, Choreoathetose, Muskelhypotonie, respiratorischer Dysfunktion und wiederkehrenden pulmonalen Infektionen assoziiert. Die Atemwegsstörungen und rezidivierenden pulmonalen Infektionen könnten dabei Folge einer verminderten Expression von Surfactant-Protein (SP) aufgrund des TTF 1-Mangels sein [9, 58, 62, 80].

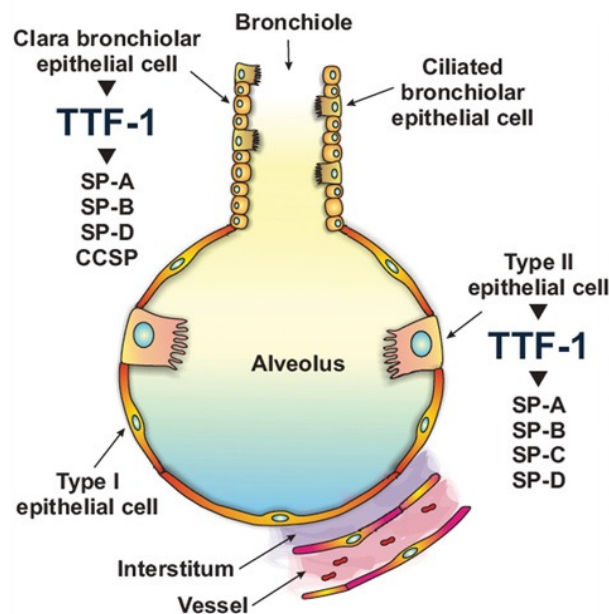


Abb. 1.3 Schematische Darstellung einer Alveole mit Pneumozyten Typ-I- und Typ-II sowie Clara-Epithelzellen [80]. **SP: surfactant protein; CCSP: clara cell secretory protein**

TTF 1 wird auch von pulmonalen Karzinomen exprimiert. Die Expression unterscheidet sich dabei jeweils nach der Tumorentität. Die SCLCs und pulmonalen ADCs exprimieren häufig TTF 1, demgegenüber sind SCCs meistens TTF 1-negativ [10, 86]. Die Funktion von TTF 1 in der Karzinogenese ist dabei nicht gänzlich geklärt. Als spezifischer Marker für die Pneumozyten ist der Faktor gut bekannt und wird zwecks Differenzierung zwischen Primärtumor und Metastase bei den ADCs erfolgreich eingesetzt [66]. In Bezug auf SCLCs wird eine TTF 1-Expression zwar in ca. 85-90% der Fälle nachgewiesen, allerdings kann der Faktor nicht als typischer Marker für das pulmonale SCLC betrachtet werden, da SCLCs anderen Ursprungs ebenfalls aufgrund der neuroendokrinen Differenzierung TTF 1 exprimieren können [83].

2 Hypothese und Zielsetzung

Die Vielseitigkeit und Komplexität pulmonaler Adenokarzinome zeigt sich in einer Vielzahl von Wachstumsmustern unterschiedlicher Invasivität und konsekutiv mit zum Teil erheblich divergierender Überlebenswahrscheinlichkeit. 2011 wurden diese histologischen und prognostischen Unterschiede in einer neuen Klassifikation zusammengefasst. Erstmals wurden nun präinvasive, minimalinvasive und invasive Adenokarzinome mit prädominantem Wachstumsmuster sowie „Varianten des invasiven ADCs“ unterschieden [58]. Gleichzeitig haben ein besseres Verständnis immunhistochemischer und molekularer Alterationen sowie die Einführung entsprechender zielgerichteter Therapien teils deutliche Prognoseverbesserung ermöglicht. Im Zuge dessen haben prognostische Faktoren, die möglicherweise auch die Therapieplanung beeinflussen oder zur Abgrenzung neuer Subgruppen führen, an Bedeutung gewonnen.

Einen möglichen prognostischen Faktor stellt die TTF 1-Expression dar. Die teils widersprüchlichen Studiendaten lassen aktuell die eindeutige Bestimmung der prognostischen Relevanz von TTF 1 nicht zu.

Die Hypothese dieser Arbeit lautet daher:

Die TTF 1-Expression stellt einen positiven prognostischen Faktor bei pulmonalen Adenokarzinomen dar.

Das sekundäre Ziel ist die Klassifizierung TTF 1-positiver wie negativer Adenokarzinome anhand der folgenden Faktoren: Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Rauchgewohnheiten, Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Metastasen-Anzahl bei Diagnosestellung, molekulare und immunhistochemische Merkmale.

3 Patienten und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 752 Patienten erhoben und analysiert, bei denen zwischen Januar 2009 und Mai 2015 im Lungentumorzentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin ein fortgeschrittenes Adenokarzinom der Lunge im Stadium IV diagnostiziert wurde. Geeignete Patienten wurden anhand des Tumorregisters identifiziert. Nach der Datenerfassung fanden 563 Patienten (74,9%) Eingang in die Studie. Bei 189 (25,1%) Patienten konnte keine Information bezüglich der TTF 1-Expression erhoben werden, diese Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Die TTF 1-Bestimmung erfolgte in der Pathologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin in dem o.g. Zeitraum immunhistochemisch anhand des Klons 8G7G3/1 der Firma Zytomed (Berlin, Deutschland).

3.1 Erfasste Parameter und Definitionen

- Alter und Geschlecht
- Zeitpunkt der Diagnosestellung, Progressdatum, Sterbedatum
- Raucheranamnese und -status
 - „Raucher/in“ wurde definiert als eine Person, die zum Zeitpunkt der Erhebung aktiv rauchte oder weniger als einen definierten Zeitraum (s. Ex-Raucher/in) vor dem Zeitpunkt der Erhebung mit dem Rauchen aufgehört hat.
 - „Ex-Raucher/in“ wurde definiert als eine Person, die in ihrem bisherigen Leben zu irgendeinem Zeitpunkt über einen definierten Mindestzeitraum (ein halbes Jahr) mehr als eine definierte Mindestdosis Tabakwaren pro Tag/Woche/Monat aktiv geraucht hat (1 Zigarette/Tag oder mind. 5 Zigaretten/Woche oder mind. 1 Packung Zigaretten/Monat) und gegenwärtig jedoch seit einem definierten Mindestzeitraum nicht mehr raucht. Bei der Untersuchung von Lungenkrebs empfehlen Leffondré et al. einen Cut-off von zwei Jahren vor Diagnose [123].
- ECOG-PS
 - 0 Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
 - 1 Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich

- 2 Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
- 3 Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
- 4 Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
- 5 Tod
- TNM-Klassifikation nach 7. Auflage (Tab. 3.1)
- Immunhistochemische Marker
 - CDX2, CK20, CK7, Napsin, TTF 1
- Molekularpathologische Marker
 - ALK-EML4, BRAF, EGFR, KRAS, MET, ROS1
- Therapien
 - Chemotherapie: Erstlinien-, Zweitlinien-, Drittlinien-, Erhaltungstherapien
 - Target-Therapien
- Verlaufskontrollen (Follow-Up) nach 3, 6, 9, 12 Monaten
- PFS (Progression-free Survival/Progressionsfreies Überleben)
 - definiert als Zeitintervall in Monaten zwischen Erstdiagnose und Tumorprogress (Größenzunahme des Primarius, neu aufgetretene Metastasierung)
- OS (Overall Survival/Gesamtüberleben)
 - definiert als Zeitintervall in Monaten zwischen Erstdiagnose und Tod

3.2 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Datenanalyse und statistische Auswertung erfolgten mittels SPSS (Version 25, IBM SPSS Statistics 25, 2017; USA). Es wurden deskriptive Statistiken zwecks Ermittlung der Häufigkeiten (mit Median, Minimum, Maximum und Mittelwert) durchgeführt. Anschließend erfolgte eine statistische Auswertung mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat-Tests zwecks Ermittlung signifikanter Unterschiede bzw. Zusammenhänge zwischen den Variablen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde in drei Signifikanzniveaus ($p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ hochsignifikant und $p < 0,001$ höchstsignifikant) angegeben. Die Einschätzung der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit und des

progressionsfreien Überlebens erfolgte anhand des Kaplan-Meier-Verfahrens. Die Ergebnisse wurden mittels Log-Rank-Test auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Anschließend wurden diejenigen Faktoren, die in der univariaten COX-Regression signifikant mit Gesamtüberleben und progressionsfreiem Überleben assoziiert waren, in einer multivariaten COX-Regression analysiert.

Das PFS und OS wurden stets mit dem Median und zugehörigem 95%-Konfidenzintervall (KI) angegeben. Bei bis Mai 2015 überlebenden Patienten ohne Tumorprogress wurde die Zeit des Gesamtüberlebens bzw. des progressionsfreien Überlebens in der Auswertung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Tab. 3.1 TNM-Klassifikation nach 7. Auflage

Tx	Beurteilung Primärtumor nicht möglich oder Tumorzellen im Sputum/Bronchialaspirat ohne Darstellung in der Bildgebung/Bronchoskopie
T0	kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm im größten Durchmesser umgeben von Lunge oder viszeraler Pleura und ohne bronchoskopischen Nachweis von Tumor proximal eines Lappenbronchus (d. h. nicht im Hauptbronchus)
T1a	Tumor ≤ 2 cm im größten Durchmesser
T1b	Tumor > 2 cm aber ≤ 3 cm im größten Durchmesser
T2	Beteiligung des Hauptbronchus ≥ 2 cm distal der Hauptkarina oder Invasion der Pleura visceralis oder Atelektase/obstruktive Pneumonie bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge
T2a	Tumor > 3 cm aber ≤ 5 cm im größten Durchmesser
T2b	Tumor > 5 cm aber ≤ 7 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor > 7 cm im größten Durchmesser oder separate(r) Tumorknoten im gleichen Lappen oder Atelektase/obstruktive Pneumonie einer Lunge oder direkte Invasion von: Thoraxwand, Zwerchfell, N. phrenicus, Pleura mediastinalis, Perikard Hauptbronchus (ohne Infiltration von Hauptkarina)
T4	separate(r) Tumorknoten in einem anderen ipsilateralen Lappen oder Invasion von: Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, Hauptkarina, N. laryngeus recurrens, Ösophagus und Wirbelkörper
N (Lymphknoten)	
Nx	regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ipsilateral peribronchialen und/oder ipsilateral hilären Lymphknoten und intrapulmonalen Lymphknoten, inklusive Beteiligung bei direkter Invasion
N2	Metastasen in ipsilateral mediastinalen und/oder subcarinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen hilären, ipsi- oder kontralateralen Skalenus-Lymphknoten oder supraklavikulären Lymphknoten
M (Metastasen)	
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	separater Tumor in kontralateralem Lappen; Pleuraknoten oder maligner Pleura-/Perikarderguss
M1b	extrathorakale Metastase(n)

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

4.1.1 Das Alter

Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug für die Gesamtkohorte 63,9 Jahre (29,6-90,3 J.) und variierte in Abhängigkeit verschiedener Faktoren (Tab. 4.1). Frauen (Frauen vs. Männer: 63,6 vs. 64,4 J.), sowie die Patienten mit Treibermutationen (pos. vs. neg.: 61,4 vs. 63,6 J.) und Raucher (Raucher vs. Nichtraucher: 60,7 vs. 65,4 J.) waren bei der Diagnosestellung insgesamt jünger. Patienten mit mehr als drei betroffenen Organsystemen waren deutlich jünger als Patienten mit nur einem Metastasierungsort (median 56,9 vs. 64,7 J.). Zwischen der TTF 1-positiven und -negativen Subgruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,666$, Chi-Quadrat-Test) bezüglich der Altersverteilung (Tab. 4.10).

Tab. 4.1 Subgruppenanalyse nach Alter bei Erstdiagnose (ED)

Merkmal	medianes Alter (Jahre)	Min-Max. (Jahre)	Mittelwerte (Jahre)	<i>p-value</i>
Gesamtkollektiv	63,9	29,6 - 90,3	63,6	
TTF 1-Status				0,73
pos.	64,1	30,2 - 90,3	63,7	
neg.	63,0	29,6 - 83,9	63,3	
Geschlecht				0,56
männlich	64,4	29,6 - 84,7	63,8	
weiblich	63,6	30,2 - 90,3	63,3	
Raucherstatus				0,001*
Raucher	60,7	36,3 - 83,9	61,2	
Nichtraucher	65,4	30,2 - 87,2	64,9	
ECOG-PS				<0,01*
ECOG 0	59,2	30,2 - 83,9	59,4	
ECOG 1	63,0	39,4 - 87,2	62,8	
ECOG 2	66,3	36,3 - 84,1	65,9	
ECOG 3/4	69,5	47,5 - 89,8	68,0	
EGFR & ALK-EML4				0,01*
pos.	61,4	31,3 - 87,2	59,4	
neg.	63,6	29,6 - 90,3	63,4	
Metastasen-Status bei ED				0,001*
Metastasen in 1 Organsystem	64,7	36,3 - 89,8	64,3	
Metastasen in 2-3 Organsystemen	63,9	30,2 - 90,3	63,8	
Metastasen in >3 Organsystemen	56,9	29,6 - 81,1	58,1	

Abkürzungen: TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

4.1.2 Geschlecht

Das Patientenkollektiv bestand aus 306 Männern (54,4%) und 257 Frauen (45,6%). TTF 1 wurde bei Frauen deutlich häufiger als bei Männern (79,8 % vs. 69,9 %, $p=0,008$; Chi-Quadrat-Test) nachgewiesen (Tab. 4.2). Zudem wiesen Frauen signifikant häufiger Treibermutationen auf (23,5% vs. 14,7%; $p=0,049$, Chi-Quadrat-Test). Außerdem präsentierten sich Frauen häufiger in einem besseren Allgemeinzustand (ECOG 0: 40,4% vs. 23,5%, $p=0,013$, Chi-Quadrat-Test). Weiterhin rauchten die weiblichen Patienten tendenziell häufiger als die Männer (54,4% vs. 46,4%, $p=0,125$; Chi-Quadrat-Test). In der Altersverteilung bei Diagnosestellung bestanden keine signifikanten Unterschiede ($p=0,241$, Chi-Quadrat-Test) (Tab. 4.10).

Tab. 4.2 Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Merkmal	Männer Häufigkeit (n)	Frauen Häufigkeit (n)	p-value
Gesamtkollektiv	54,4% (306)	45,6% (257)	
TTF 1-Status			0,008*
pos.	69,9% (214)	79,8% (205)	
neg.	30,1% (92)	20,2% (52)	
Alter			0,241
≤65 J.	53,9% (165)	57,6% (148)	
66-75 J.	34,4% (105)	28,0% (72)	
>75 J.	11,8% (36)	14,4% (37)	
Raucherstatus			0,125
Raucher	46,4% (89)	54,4% (92)	
Nichtraucher	53,6% (103)	45,6% (77)	
ECOG-PS			0,013*
ECOG 0	23,5% (39)	40,4% (55)	
ECOG 1	43,4% (72)	37,5% (51)	
ECOG 2	18,1% (30)	12,5% (17)	
ECOG 3/4	15,1% (25)	9,6% (13)	
EGFR & ALK-EML4			0,049*
pos.	14,7% (23)	23,5% (36)	
neg.	85,3% (133)	76,5% (117)	
Metastasen-Status bei ED			0,479
Metastasen in 1 Organsystem	47,1% (144)	51,8% (133)	
Metastasen in 2-3 Organsystemen	44,1% (135)	41,2% (106)	
Metastasen in >3 Organsystemen	8,8% (27)	7,0% (18)	
Chemotherapie			0,595
0 Zyklen	16,5% (39)	15,2% (30)	
1-2 Zyklen	31,8% (75)	28,3% (56)	
>2 Zyklen	51,7% (122)	56,6% (112)	
Zielgerichtete Therapie			<0,001*
vorhanden	10,2% (31)	22,2% (57)	
nicht vorhanden	89,8% (274)	77,8% (200)	
Vitalstatus (verstorben)			0,169
ja	85,6% (262)	81,3% (209)	
nein	14,4% (44)	18,7% (48)	

Abkürzungen: TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

4.1.3 Rauchgewohnheiten

Informationen zum Raucherstatus waren für 361 Patienten (64% der Gesamtkohorte) verfügbar. Die Patienten wurden anhand des Raucherstatus in zwei Gruppen unterteilt und anschließend noch nach TTF 1 stratifiziert. Raucher (n=181) und ehemalige Raucher (n=180) waren in etwa gleichverteilt. Auf eine explizite Ausweisung der Nie-Raucher wurde aufgrund der geringen Patientenzahl (n=14) verzichtet. Diese wurden gemeinsam mit den Ex-Rauchern in einer Gruppe (Nichtraucher) zusammengefasst.

Es konnte keine Abhängigkeit der TTF 1-Expression von der Rauchgewohnheit festgestellt werden ($p=0,527$, Chi-Quadrat-Test) (Tab. 4.10). Allerdings wurden bei Nichtrauchern häufiger Treibermutationen (23,3% vs. 9,9%, $p=0,008$, Chi-Quadrat-Test) nachgewiesen (Tab. 4.3). Raucher waren bei der Diagnosestellung jünger (definiert als Alter ≤ 65 J.) als Nichtraucher (64,1% vs. 50,6%, $p=0,001$; Chi-Quadrat-Test) und wiesen eine etwas höhere Sterberate auf (85,6% vs. 79,4%, $p=0,121$; Chi-Quadrat-Test).

4.1.4 ECOG-Status

Informationen zum ECOG-Status waren für 302 Patienten (53% der Gesamtkohorte) verfügbar. Die Patienten wurden nach ECOG-PS in 4 Gruppen eingeteilt (ECOG-PS 0 bis 4) und anschließend nach TTF 1 stratifiziert. Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 3 wurden aufgrund der niedrigen Fallzahl in einer Gruppe zusammengefasst (Tab. 4.4).

Insgesamt wiesen über 70% der Patienten bei Erstdiagnose einen guten bis sehr guten Allgemeinzustand entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1 auf. Die TTF 1-Expression korrelierte signifikant mit dem ECOG-PS ($p=0,007$, Chi-Quadrat-Test) (Tab. 4.10). Patienten mit einem ECOG-PS von 0 wiesen in 84% der Fälle eine TTF 1-Expression auf, wohingegen die Rate in der Gruppe der ECOG 3-4-Patienten nur 55,3% betrug. Ähnlich signifikante Unterschiede zeigte die Geschlechts- und Altersverteilung. Frauen und jüngere Patienten (≤ 65 Jahre) präsentierten sich ebenfalls in besserem Allgemeinzustand. Obwohl Raucher und Patienten mit mehreren Metastasierungsorten häufiger in einem schlechteren Allgemeinzustand waren (ECOG >2), konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Treibermutationen waren in der

Gruppe der ECOG 0-Patienten häufiger nachweisbar ($p=0,006$, Chi-Quadrat-Test). Die Sterberate war klar mit einem schlechten ECOG-PS assoziiert ($p=0,001$, Chi-Quadrat-Test).

Tab. 4.3 Subgruppenanalyse nach Rauchgewohnheiten

Merkmal	Raucher Häufigkeit (n)	Nichtraucher Häufigkeit (n)	<i>p</i> -value
Gesamtkollektiv	50,1% (181)	49,9% (180)	
TTF 1-Status			0,527
pos.	75,7% (137)	72,8% (131)	
neg.	24,3% (44)	27,2% (49)	
Geschlecht			0,125
männlich	49,2% (89)	57,2% (103)	
weiblich	50,8% (92)	42,8% (77)	
Alter			0,001*
≤65 J.	64,1% (116)	50,6% (91)	
66-75 J.	30,4% (55)	32,2% (58)	
>75 J.	5,5% (10)	17,2% (31)	
ECOG-PS			0,686
ECOG 0	28,0% (35)	34,6% (47)	
ECOG 1	44,8% (56)	41,9% (57)	
ECOG 2	17,6% (22)	16,2% (22)	
ECOG 3/4	9,6% (12)	7,4% (10)	
EGFR & ALK-EML4			0,008*
pos.	9,9% (10)	23,3% (28)	
neg.	90,1% (91)	76,7% (92)	
Metastasen-Status bei ED			0,477
Metastasen in 1 Organsystem	50,3% (91)	46,7% (84)	
Metastasen in 2-3 Organsystemen	40,9% (74)	46,7% (84)	
Metastasen in >3 Organsystemen	8,8% (16)	6,7% (12)	
Chemotherapie			0,921
0 Zyklen	12,2% (18)	12,9% (19)	
1-2 Zyklen	31,8% (47)	33,3% (49)	
>2 Zyklen	56,1% (83)	53,7% (79)	
Target-Therapie			0,007*
vorhanden	11,6% (21)	22,3% (40)	
nicht vorhanden	88,4% (160)	77,7% (139)	
Vitalstatus (verstorben)			0,121
ja	85,6% (155)	79,4% (143)	
nein	14,4% (26)	20,6% (37)	

Abkürzungen: TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

Tab. 4.4 Subgruppenanalyse nach ECOG-PS

Merkmal	ECOG 0 Häufigkeit (n)	ECOG 1 Häufigkeit (n)	ECOG 2 Häufigkeit (n)	ECOG 3-4 Häufigkeit (n)	p-value
Gesamtkollektiv	31,1% (94)	40,7% (123)	15,6% (47)	12,6% (38)	
TTF 1-Status					0,007*
pos.	84,0% (79)	74,8% (92)	72,3% (34)	55,3% (21)	
neg.	16,0% (15)	25,2% (31)	27,7% (13)	44,7% (17)	
Geschlecht					0,013*
männlich	41,5% (39)	58,5% (72)	63,8% (30)	65,8% (25)	
weiblich	58,5% (55)	41,5% (51)	36,2% (17)	34,2% (13)	
Alter					0,004*
≤65 J.	71,3% (67)	58,5% (72)	46,8% (22)	39,5% (15)	
66-75 J.	21,3% (20)	30,9% (38)	40,4% (19)	34,2% (13)	
>75 J.	7,4% (7)	10,6% (13)	12,8% (6)	26,3% (10)	
Raucherstatus					0,686
Raucher	42,7% (35)	49,6% (56)	50,0% (22)	54,5% (12)	
Nichtraucher	57,3% (47)	50,4% (57)	50,0% (22)	45,5% (10)	
EGFR & ALK-EML4					0,006*
pos.	32,0% (24)	15,7% (14)	3,6% (1)	25,0% (4)	
neg.	68,0% (51)	84,3% (75)	96,4% (27)	75,0% (12)	
M-Status bei ED					0,612
M. in 1 Organsystem	55,3% (52)	51,2% (63)	42,6% (20)	44,7% (17)	
M. in 2-3 Organsystemen	40,4% (38)	40,7% (50)	46,8% (22)	50,0% (19)	
M. in >3 Organsystemen	4,3% (4)	8,1% (10)	10,6% (5)	5,3% (2)	
Chemotherapie					<0,001*
0 Zyklen	6,3% (5)	6,6% (7)	10,5% (4)	69,2% (18)	
1-2 Zyklen	21,5% (17)	33,0% (35)	57,9% (22)	26,9% (7)	
>2 Zyklen	72,2% (57)	60,4% (64)	31,6% (12)	3,8% (1)	
Target-Therapie					0,100
vorhanden	26,6% (25)	20,3% (25)	12,8% (6)	10,5% (4)	
nicht vorhanden	73,4% (69)	79,7% (98)	87,2% (41)	89,5% (34)	
Vitalstatus (verstorben)					0,001*
ja	68,1% (64)	82,9% (102)	87,2% (41)	94,7% (36)	
nein	31,9% (30)	17,1% (21)	12,8% (6)	5,3% (2)	

Abkürzungen: TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

4.2 Tumorspezifische Merkmale

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte in den Jahren zwischen 2009 und 2015 anhand der siebten Auflage der TNM-Klassifikation (Tab. 3.1) [6].

4.2.1 T-Deskriptor (lokale Tumorausbreitung)

Informationen zur lokalen Tumorausdehnung waren für 406 Patienten (72% der Gesamtkohorte) verfügbar. Die Gesamtkohorte wurde anhand der Größe des Primarius (cT1 bis cT4) in 4 Gruppen eingeteilt und nach TTF 1 stratifiziert (Tab. 4.10). Ein Zusammenhang zwischen T-Deskriptor und TTF 1-Expression konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,749$, Chi-Quadrat-Test). Die Tumorgöße korrelierte gut mit dem Lymphknotenbefall (Tab. 4.5). Je größer der Primarius ausfiel, desto häufiger trat cN2- und cN3-Befall auf ($p=0,013$, Chi-Quadrat-Test).

4.2.2 N-Deskriptor (Lymphknotenstatus)

Informationen zum Lymphknotenstatus waren für 374 Patienten (66% der Gesamtkohorte) verfügbar (Tab. 4.6). Anhand des Lymphknotenstatus wurden die Patienten in 2 Gruppen unterteilt (cN0 und cN1 vs. cN2 und cN3). 27,8% ($n=104$) waren nodal negativ oder wiesen lediglich einen hilären Lymphknotenbefall auf (N0-1). Die überwiegende Mehrheit der Patienten (72,2%, $n=270$) hatte dagegen mediastinale, supraklavikuläre, tiefe zervikale (ipsi- oder kontralateral) oder kontralaterale Lymphknotenmetastasen (cN2-3). Es konnte kein Zusammenhang zwischen der TTF 1-Expression und dem Lymphknotenstatus ($p=0,798$, Chi-Quadrat-Test) nachgewiesen werden (Tab. 4.10). Der Lymphknotenstatus korrelierte gut mit der Tumorgöße und Anzahl der metastatisch befallenen Organe (Tab. 4.6). Bei cN2- und cN3-Befall traten Fernmetastasen häufiger in mehreren Organen auf als in cN0-/cN1-Stadien ($p=0,003$, Chi-Quadrat-Test) und der Primarius war nachweislich größer (in cT3- und cT4-Stadien) als lediglich bei fehlendem oder hilären Lymphknotenbefall ($p=0,013$, Chi-Quadrat-Test).

4.2.3 M-Deskriptor (Fernmetastasierung)

Informationen zum Metastasierungsstatus waren für 563 Patienten (100% der Gesamtkohorte) verfügbar. Patienten wurden anhand der Anzahl der betroffenen Organsysteme bei Diagnosestellung in drei Gruppen aufgeteilt. 277 Patienten (49,2%) hatten nur ein metastatisch betroffenes Organ, bei 241 Patienten (42,8%) waren 2-3, bei 45 Patienten (8%) >3 Organsysteme befallen. TTF 1 diskriminierte hierbei gut hinsichtlich der Anzahl befallener Organsystemen

($p=0,001$, Chi-Quadrat-Test). Die TTF 1-Expression nahm mit zunehmender Anzahl betroffener Organsysteme ab (Tabelle 4.7) Die Sterblichkeitsrate hingegen korrelierte gut mit der Anzahl betroffener Organsysteme ($p=0,015$; Chi-Quadrat-Test). Es konnte zudem ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Metastasenlokalisation in Abhängigkeit der TTF 1-Expression nachgewiesen werden: Bei TTF 1-positiven Patienten lag bei Diagnosestellung mit 19,1% am häufigsten eine Hirnmetastasierung und bei den TTF 1-negativen mit 29,2% am häufigsten eine ossäre Metastasierung ($p=0,043$; Chi-Quadrat-Test) vor (Tab. 4.10).

Tab. 4.5 Subgruppenanalyse nach T-Deskriptor

Merkmal	cT1 (n=61)	cT2 (n=140)	cT3 (n=79)	cT4 (n=126)	p-value
TTF 1-Status					0,749
pos.	77,0% (47)	73,6% (103)	69,6% (55)	75,4% (95)	
neg.	23,0% (14)	26,4% (37)	30,4 (24)	24,6% (31)	
Altersgruppen					0,557
≤ 65 J.	63,9% (39)	57,9% (81)	51,9% (41)	54,0% (68)	
66-75 J.	26,2% (16)	32,9% (46)	32,9% (26)	30,2% (38)	
>75 J.	9,8% (6)	9,3% (13)	15,2% (12)	15,9% (20)	
Geschlecht					0,068
männlich	44,3% (27)	48,6% (68)	64,6% (51)	51,6% (65)	
weiblich	55,7% (34)	51,4% (72)	35,4% (28)	48,4% (61)	
Raucherstatus					0,882
Aktivraucher	52,2% (24)	46,6% (48)	50,0% (29)	45,9% (45)	
Nichtraucher	47,8% (22)	53,4% (55)	50,0% (29)	54,1% (53)	
ECOG-PS					0,100
ECOG 0	35,7% (15)	36,9% (31)	24,5% (13)	25,6% (22)	
ECOG 1	52,4% (22)	40,5% (34)	35,8% (19)	43,0% (37)	
ECOG 2	7,1% (3)	14,3% (12)	24,5% (13)	14,0% (12)	
ECOG 3/4	4,8% (2)	8,3% (7)	15,1% (8)	17,4% (15)	
N-Stadium					0,013*
cN0/cN1	42,6% (23)	31,1% (37)	21,9% (16)	20,5% (23)	
cN2/cN3	57,4% (31)	68,9% (82)	78,1% (57)	79,5% (89)	
M-Status bei ED					0,646
M. in 1 Organsystem	54,1% (33)	54,3% (76)	44,3% (35)	45,2% (57)	
M. in 2-3 Organsystemen	39,3% (24)	39,3% (55)	46,8% (37)	44,4% (56)	
M. in >3 Organsystemen	6,6% (4)	6,4% (9)	8,9% (7)	10,3% (13)	
EGFR & ALK-EML4					0,120
pos.	21,7% (10)	22,6% (19)	8,9% (4)	27,5% (19)	
neg.	78,3% (36)	77,4% (65)	91,1% (41)	72,5% (50)	
Vitalstatus (verstorben)					0,218
ja	73,8% (45)	82,9% (116)	87,3% (69)	81,0% (102)	
nein	26,2% (16)	17,1% (24)	12,7% (10)	19,0% (24)	

Abkürzungen: TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

Tab. 4.6 Subgruppenanalyse nach N-Deskriptor

Merkmal	cN0 und cN1 27,8% (n=104)	cN2 und cN3 72,2% (n=270)	p-value
TTF 1-Status			0,98
pos.	75,0% (78)	73,7% (199)	
neg.	25,0 % (26)	26,3% (71)	
Altersgruppen			0,759
≤ 65 J.	56,7% (59)	58,9% (159)	
66-75 J.	29,8% (31)	30,4% (82)	
>75 J.	13,5% (14)	10,7% (29)	
Geschlecht			0,022*
männlich	42,3% (44)	55,6% (150)	
weiblich	57,7% (60)	44,4% (120)	
Raucherstatus			0,826
Aktivraucher	46,8% (37)	48,3% (99)	
Nichtraucher	53,2% (42)	51,7% (106)	
ECOG-PS			0,933
ECOG 0	34,8% (23)	31,3% (56)	
ECOG 1	40,9% (27)	42,5 % (76)	
ECOG 2	13,6% (9)	16,2 % (29)	
ECOG 3/4	10,6% (7)	10,1 % (18)	
T-Stadium			0,013*
cT1	23,2% (23)	12,0% (31)	
cT2	37,4% (37)	31,1% (82)	
cT3	16,2% (16)	21,9% (57)	
cT4	23,2% (23)	34,4% (89)	
M-Status bei ED			0,003*
M. in 1 Organsystem	64,4% (67)	44,8% (121)	
M. in 2-3 Organsystemen	29,8% (31)	45,6% (123)	
M. in >3 Organsystemen	5,8% (6)	9,6% (26)	
EGFR & ALK-EML4			0,714
pos.	19,0% (12)	21,3% (34)	
neg.	81,0% (51)	78,8% (126)	
Vitalstatus (verstorben)			0,080
ja	75,0% (78)	83,0% (224)	
nein	25,0% (26)	17,0% (46)	

Abkürzungen: TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

Tab. 4.7 Subgruppenanalyse nach M-Deskriptor

Merkmal	M. in 1 Organsystem 49,2% (n=277)	M. in 2-3 Organsystemen 42,8% (n=241)	M. in >3 Organsystemen 8% (n=45)	p-value
TTF 1-Status				0,001*
pos.	76,2% (211)	76,8% (185)	51,1% (23)	
neg.	23,8% (66)	23,2% (56)	48,9% (22)	
Altersgruppen				0,104
≤ 65 J.	53,1% (147)	55,2% (133)	73,3% (33)	
66-75 J.	34,7% (96)	30,3% (73)	17,8% (8)	
>75 J.	12,3% (34)	14,5% (35)	8,9% (4)	
Geschlecht				0,479
männlich	52% (144)	56,0% (135)	60,0% (27)	
weiblich	48% (133)	44,0% (106)	40,0% (18)	
Raucherstatus				0,477
Aktivraucher	52,0% (91)	46,8% (74)	57,1% (16)	
Nichtraucher	48,0% (84)	53,2% (84)	42,9% (12)	
ECOG-PS				0,612
ECOG 0	34,2% (52)	29,5% (38)	19,0% (4)	
ECOG 1	41,4% (63)	38,8% (50)	47,6% (10)	
ECOG 2	13,2% (20)	17,1% (22)	23,8% (5)	
ECOG 3/4	11,2% (17)	14,7% (19)	9,5% (2)	
cT-Stadium				0,646
cT1	16,4% (33)	14,0% (24)	12,1% (4)	
cT2	37,8% (76)	32,0% (55)	27,3% (9)	
cT3	17,4% (35)	21,5% (37)	21,2% (7)	
cT4	28,4% (57)	32,6% (56)	39,4% (13)	
cN-Status				0,003*
cN0 und cN1	35,6% (67)	20,1% (31)	18,8% (6)	
cN2 und cN3	64,4% (12)	79,9% (123)	81,3% (26)	
EGFR & ALK-EML4				0,189
pos.	15,6% (25)	21,6% (27)	29,2% (7)	
neg.	84,4% (135)	78,4% (98)	70,8% (17)	
Vitalstatus (verstorben)				0,015*
ja	79,4% (220)	86,7% (209)	93,3% (42)	
nein	20,6% (57)	13,3% (32)	6,7% (3)	

Abkürzungen: TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*,“ „*“ markiert

4.2.4 Immunhistochemische Charakterisierung

Folgende immunhistochemische Marker wurden erhoben: TTF 1, CK7, CK20, Napsin, CDX2, Ki67, Synaptophysin, PD-L1. Letzterer ging aufgrund der geringen Patientenzahl (n=2) nicht in die Analyse ein.

Bei 74% (n=419) der Patienten war eine TTF 1-Expression nachweisbar, bei 25,6% (n=144) wurde TTF 1 dagegen nicht exprimiert.

Zytokeratin 7 (CK7) wurde bei 97,3% (n=326) nachgewiesen (Tab. 4.8), ein Expressionsunterschied in Abhängigkeit von TTF 1 zeigte sich nicht ($p=0,332$, Chi-Quadrat-Test). Napsin A war bei 63,0% (n=68) positiv und höchstsignifikant mit TTF 1 assoziiert ($p<0,001$, Chi-Quadrat-Test) (Tab. 4.8).

Zytokeratin 20 (CK20) war bei 49,5% (n=98) nachweisbar und korrelierte invers mit TTF 1 ($p=0,013$, Chi-Quadrat-Test).

Der Caudal-Type Homeobox Transcription Factor 2 (CDX2) wurde bei 106 Patienten untersucht und war in 15,1% (n=16) nachweisbar. Es bestand ebenfalls eine inverse Korrelation mit TTF 1 ($p=0,002$, Chi-Quadrat-Test).

Tab. 4.8 IHC-Marker in Abhängigkeit von TTF 1-Expression

Merkmal	ADC mit TTF 1-Expression (n=419)	ADC ohne TTF 1-Expression (n=144)	Gesamtgruppe (n=563)	<i>p</i> -value
CK7				0,332
positiv	97,9% (230)	96,0% (96)	97,3% (326)	
negativ	2,1% (5)	4,0% (4)	2,7% (9)	
CK20				0,013*
positiv	42,9% (54)	61,1 % (44)	49,5% (98)	
negativ	57,1% (72)	38,9% (28)	50,5% (100)	
CDX2				0,002*
positiv	3,8% (2)	25,9% (14)	15,1% (16)	
negativ	96,2% (50)	74,1% (40)	84,9% (90)	
Napsin				<0,001*
positiv	84,8% (67)	3,4% (1)	63% (68)	
negativ	15,2% (12)	96,6% (28)	37% (49)	

Abkürzungen: IHC: Immunhistochemie; TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; CK: Cytokeratin; CDX2: Caudal-Type Homeobox Transcription Factor 2; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

4.2.5 Molekularpathologische Alterationen

Eine molekularpathologische Analyse (ALK-EML4, BRAF, EGFR, KRAS, MET, ROS1) wurde insgesamt bei 309 Patienten (55% der Gesamtkohorte) durchgeführt. Aufgrund der zum Teil geringen Fallzahl konnten nur die Daten zur EGFR-Mutation und ALK-EML4-Translokation analysiert werden, aufgrund der prognostischen Ähnlichkeit wurden beide Gruppen fusioniert (Tab. 4.9).

Von 309 untersuchten Patienten zeigten 19,1% (n=59) Mutationen im Gen des EGF-Rezeptors oder eine ALK-EML4 Translokation, bei 80,9% (n=250) fiel die Untersuchung negativ aus. Nach Stratifizierung in TTF 1-positive und -negative Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit deutlich höherer Positivrate bei TTF 1-Expression ($p=0,001$, Chi-Quadrat-Test). In der Gruppe der TTF 1-positiven Patienten trat eine EGFR-Mutation oder ALK-EML4-Translokation in 22,7% auf und war bei den TTF 1-Negativen mit 4,8% deutlich seltener nachweisbar. Anders ausgedrückt waren Patienten mit diesen beiden Treibermutationen in 94,9% TTF 1-positiv und lediglich in 5,1% TTF 1-negativ (Tab. 4.10).

4.3 Systemische Therapie

Alle Patienten wurden anhand der Anzahl applizierter Chemotherapie-Zyklen, Art der Chemotherapie und zielgerichteter Therapie stratifiziert und analysiert.

Es kamen unterschiedliche Chemotherapie-Regime zum Einsatz, in der Erstlinie handelte es sich zumeist um eine platinhaltige Doublette. Seltener wurde eine Monotherapie bzw. ein TKI eingesetzt. Die Patienten wurden anhand der Anzahl verabreichter Chemotherapie-Zyklen in drei Gruppen eingeteilt (0 Zyklen, 1-2 Zyklen und mehr als 2 Zyklen). Hier zeigte sich eine deutliche Korrelation zwischen der TTF 1-Expression und einer höheren Anzahl verabreichter Therapien. TTF 1-positive Patienten erhielten in 57,2% mehr als 2 Zyklen, TTF 1-negative lediglich in 44,0% ($p=0,045$; Chi-Quadrat-Test).

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten, die bis 2015 eine Target-Therapie als Erstlinientherapie bekamen, wurden die entsprechenden Fälle zusammengefasst. Insgesamt erhielten 88 Patienten eine entsprechende zielgerichtete Behandlung (15,6%), 475 eine anderweitige Therapie (84,4%).

Die TTF 1-positiven Patienten erhielten mit 18,1% deutlich häufiger eine Target-Therapie als die TTF 1-negativen mit 8,3 % ($p=0,005$, Chi-Quadrat Test, Tab. 4.10).

Tab. 4.9 Subgruppenanalyse nach molekulopathologischem Ergebnis

Merkmal	EGFR/ALK-EML4-positiv (n=59)	EGFR/ALK-EML4-negativ (n=250)	p-value
TTF 1-Status			0,001*
pos.	94,9% (56)	76,4% (191)	
neg.	5,1% (3)	23,6% (59)	
Altersgruppen			0,744
≤ 65 J.	61,0% (36)	58,8% (147)	
66-75 J.	30,5% (18)	29,2% (73)	
>75 J.	8,5% (5)	12,0% (30)	
Geschlecht			0,049*
männlich	39% (23)	53,2% (133)	
weiblich	61% (36)	46,8% (117)	
Raucherstatus			0,008*
Aktivraucher	26,3% (10)	49,7% (91)	
Nichtraucher	73,7% (28)	50,3% (92)	
ECOG-PS			0,006*
ECOG 0	55,8% (24)	30,9% (51)	
ECOG 1	32,6% (14)	45,5% (75)	
ECOG 2	2,3% (1)	16,4% (27)	
ECOG 3/4	9,3% (4)	7,3% (12)	
T-Stadium			0,120
cT1	19,2% (10)	18,8% (36)	
cT2	36,5% (19)	33,9% (65)	
cT3	7,7% (4)	21,4% (41)	
cT4	36,5% (19)	26,0% (50)	
N-Stadium			0,714
cN0/cN1	26,1% (12)	28,8% (51)	
cN2/cN3	73,9% (34)	71,2% (126)	
M-Status bei ED			0,189
M. in 1 Organsystem	42,4% (25)	54,0% (135)	
M. in 2-3 Organsystemen	45,8% (27)	39,2% (98)	
M. in >3 Organsystemen	11,9% (7)	6,8% (17)	
Metastasen Orte			0,102
BRA	6,8% (4)	19,9% (49)	
OS	16,9% (10)	23,2% (57)	
ADR	5,1% (3)	4,9% (12)	
HEP	10,2% (6)	8,9% (22)	
Pulm	23,7% (14)	20,3% (50)	
PLE	25,4% (15)	13,4% (33)	
LYM	11,9% (7)	9,3% (23)	
Target-Therapie			<0,001*
vorhanden	76,3% (45)	11,6% (29)	
nicht vorhanden	23,7% (14)	88,4% (221)	
Vitalstatus (verstorben)			<0,001*
ja	57,6% (34)	84,4% (211)	
nein	42,4% (25)	15,6% (39)	

Abkürzungen: TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; BRA: Brain (Hirn); OS: Knochen; ADR: Adrenal gland (Nebenniere); HEP: Hepar (Leber); Pulm: Pulmo (Lunge); PLE: Pleura; LYM: Lymphknoten. Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

Tab. 4.10 Subgruppenanalyse nach TTF 1-Expression

Merkmal	ADC mit TTF 1-Expression (n=419)	ADC ohne TTF 1-Expression (n=144)	Gesamtgruppe (n=563)	p-value
Altersgruppen				0,666
≤ 65 J.	54,9% (230)	57,6% (83)	55,6% (313)	
66-75 J.	32,5% (136)	28,5% (41)	31,4% (177)	
>75 J.	12,6% (53)	13,9% (20)	13,0% (73)	
Geschlecht				0,008*
männlich	51,1% (214)	63,9% (92)	54,4% (306)	
weiblich	48,9 % (205)	36,1 % (52)	45,6% (257)	
Raucherstatus				0,527
Aktivraucher	51,1% (137)	47,3% (44)	50,1% (181)	
Nichtraucher	48,9% (131)	52,7 % (49)	49,9% (180)	
ECOG-PS				0,007*
ECOG 0	35% (79)	19,7% (15)	94 / 31,1% (94)	
ECOG 1	40,7% (92)	40,8% (31)	123 / 40,7% (123)	
ECOG 2	15% (34)	17,1% (13)	47 / 15,6% (47)	
ECOG 3/4	9,3% (21)	22,4% (17)	38 / 12,6% (38)	
T-Stadium				0,749
cT1	15,7% (47)	13,2% (14)	15% (61)	
cT2	34,3% (34)	34,9% (37)	34,5% (140)	
cT3	18,3% (55)	22,6% (24)	19,5% (79)	
cT4	31,7% (95)	29,2% (31)	31,0% (126)	
N-Stadium				0,798
cN0/cN1	28,2% (78)	26,8% (26)	27,8% (104)	
cN2/cN3	71,8% (71)	73,2% (71)	72,2%	
M-Status bei ED				0,001*
M. in 1 Organsystem	50,4% (211)	45,8% (66)	49,2% (277)	
M. in 2-3 Organsystemen	44,2% (185)	38,9% (56)	42,8% (241)	
M. in >3 Organsystemen	5,5% (23)	15,3% (22)	8,0% (45)	
Metastasen-Orte				0,043*
BRA	19,1% (80)	14,6% (21)	17,9% (101)	
OS	18,1% (76)	29,2% (42)	21,0% (118)	
ADR	4,8% (20)	8,3% (12)	5,7% (32)	
HEP	10,0% (42)	9,7% (14)	9,9% (56)	
PULM	20,0% (84)	16,7% (24)	19,2% (108)	
PLE	15,0% (63)	10,4% (15)	13,9% (78)	
EGFR & ALK-EML4				0,001*
pos.	22,7% (56)	4,8% (3)	19,1% (59)	
neg.	77,3% (191)	95,2% (59)	80,9% (250)	
KRAS-Mutation				0,119
pos.	28,6% (4)	62,5% (5)	40,9% (9)	
neg.	71,4% (10)	37,5% (3)	59,1% (13)	
Chemotherapie				0,045*
0 Zyklen	15,4 % (50)	17,4% (19)	15,9% (69)	
1-2 Zyklen	27,4% (89)	38,5% (42)	30,2% (131)	
>2 Zyklen	57,2 % (186)	44,0 % (48)	53,9% (234)	
Target-Therapie				0,005*
vorhanden	18,1% (76)	8,3% (12)	15,6% (88)	
nicht vorhanden	81,9% (343)	91,7% (132)	84,4% (475)	
Vitalstatus (verstorben)				0,013*
ja	81,4% (341)	90,3% (130)	83,7% (471)	
nein	18,6% (78)	9,7% (14)	16,3% (92)	
Progress-Status				0,398
ja	72,8% (305)	76,4% (110)	73,7% (415)	
nein	27,2% (114)	23,6% (34)	26,3% (148)	

Abkürzungen: TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; BRA: Brain (Hirn); OS: Knochen; ADR: Adrenal gland (Nebenniere); HEP: Hepar (Leber); Pulm: Pulmo (Lunge); PLE: Pleura; LYM: Lymphknoten. Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

4.4 Überlebenswahrscheinlichkeit (OS und PFS)

Gesamt- und progressionsfreies Überleben (OS und PFS) wurden in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren für die Gesamtkohorte, sowie separat für die TTF 1-positive und negative Subgruppe anhand der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und die Signifikanz der erhaltenen Ergebnisse mittels Log-Rank-Test eingeschätzt. Anschließend wurden die Faktoren einer univariaten Cox-Regressionsanalyse unterzogen und zwecks Ermittlung der prognostischen Relevanz mittels multivariater Cox-Regression analysiert.

Der Untersuchungszeitraum betrug 76 Monate (01.01.2009-30.05.2015), die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 7,0 Monaten (95% KI: 0,00-77,27 Mo.). 83,7% (n=471) der Patienten sind in diesem Zeitraum verstorben, 75,5% (n=425) erlitten einen Tumorprogress. Die restlichen Fälle wurden in der Datenanalyse zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

4.4.1 Überlebenswahrscheinlichkeit (OS und PFS) in Abhängigkeit der TTF 1-Expression

Für das Gesamtkollektiv wurde ein medianes Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von 7,56 Monaten (95% KI: 6,36-8,75 Mo.) ermittelt (Tab. 4.11). Patienten mit TTF 1-Expression hatten mit 9,46 Monaten (95% KI: 7,46-11,46 Mo.) ein höchstsignifikant längeres Überleben als Patienten ohne TTF 1-Nachweis. Hier betrug das mediane OS 4,96 Monate (95% KI: 3,76-6,16 Mo., $p < 0,001$; Log-Rank-Test) (Abb.4.1).

Das PFS betrug für die Gesamtpopulation 6,11 Monate (95% KI: 5,30-6,93) und war bei TTF 1-Expression mit 6,54 Monaten (95% KI: 5,53-7,54) vs. 4,21 Monate (95% KI: 2,94-5,48) bei fehlendem TTF 1-Nachweis höchstsignifikant ($p < 0,001$; Log-Rank-Test) verlängert (Tab. 4.12; Abb.4.2).

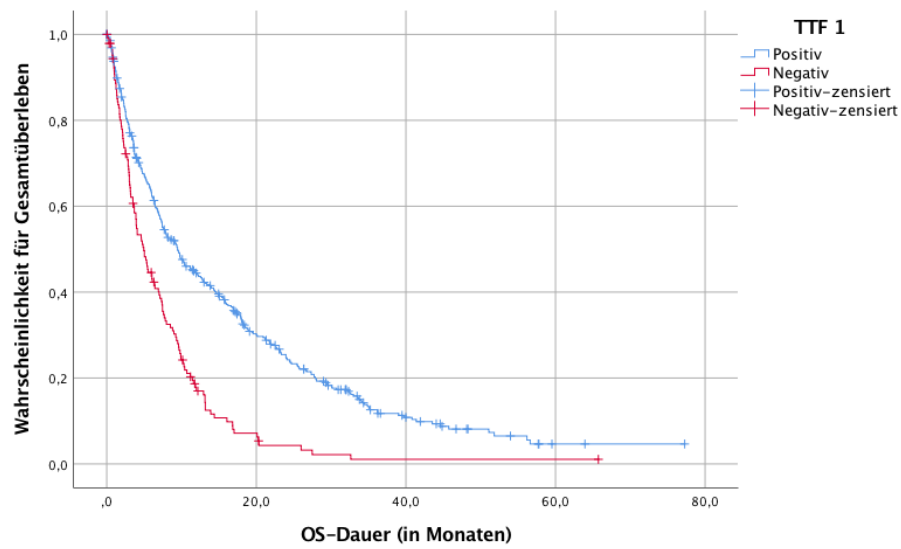


Abb. 4.1 OS in Abhängigkeit von der TTF 1-Expression in der Gesamtkohorte

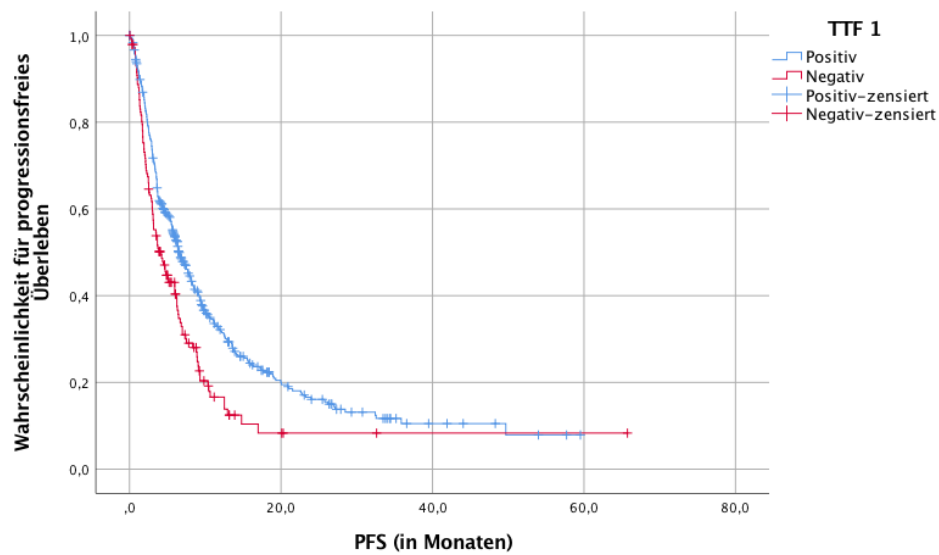


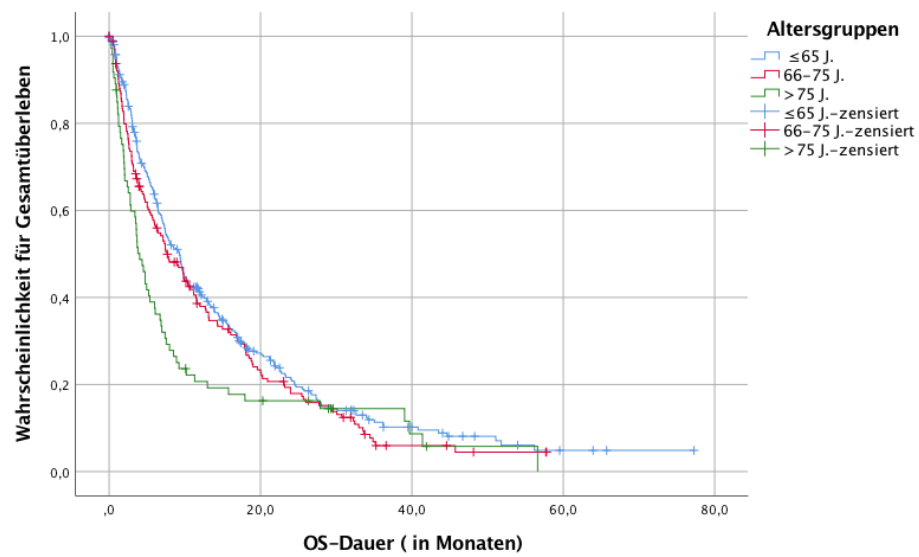
Abb. 4.2 PFS in Abhängigkeit von der TTF 1-Expression in der Gesamtkohorte

4.4.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten (OS und PFS) in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, ECOG-PS und Rauchgewohnheiten

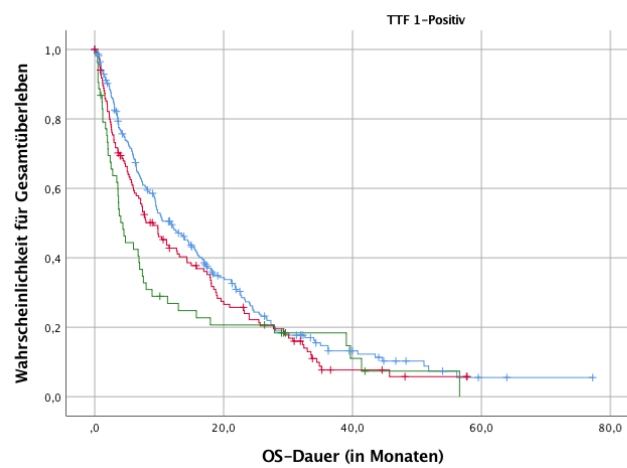
4.4.2.1 Das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, ECOG-PS und Rauchgewohnheiten

Die Gesamtkohorte wurde nach unterschiedlichen Einflussfaktoren untersucht. Sowohl Alter als auch Geschlecht und ECOG-PS zeigten in der univariaten Analyse signifikante Unterschiede. Die Gesamtpopulation wurde nach Alter in drei Gruppen (≤ 65 J. vs. 66-75 J. vs. >75 J.) eingeteilt. Die älteren Patienten (>75 Jahre) hatten mit 4,04 Monaten (95% KI: 2,95-5,13 Mo.) ein signifikant niedrigeres Überleben als die Jüngeren (≤ 65 J.) mit 9,27 Monaten (95% KI: 7,89-10,64 Mo., $p=0,011$; Log-Rank-Test). Dieser Unterschied ließ sich auch in der Subgruppe von TTF 1-positiven Patienten nachweisen ($p=0,042$; Log-Rank-Test). Bei fehlender TTF 1-Expression lag das OS für die Älteren zwar auch niedriger (>75 J. vs. ≤ 65 J.: 2,86 Mo. vs. 5,45 Mo.), allerdings fiel das OS für die Jüngeren dermaßen kurz aus, dass kein statistisch relevanter Unterschied nachzuweisen war ($p=0,17$; Log-Rank-Test) (Tab. 4.11; Abb.4.3).

A



B



C

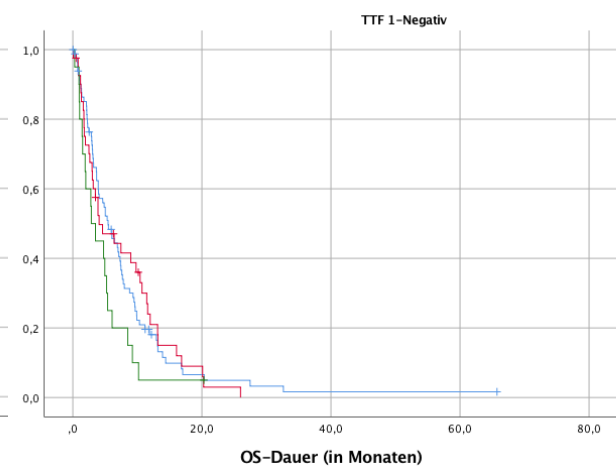
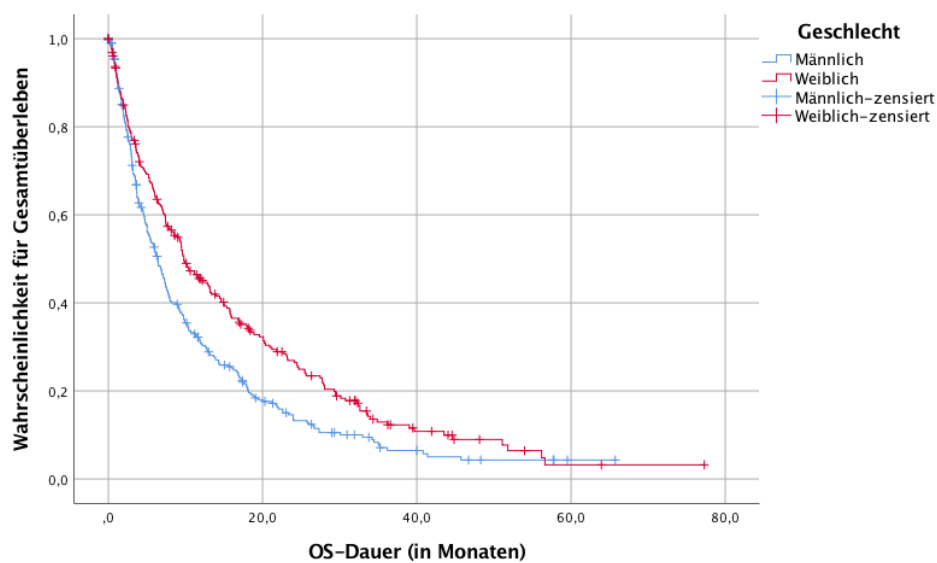


Abb. 4.3 OS in Abhängigkeit von Altersgruppen

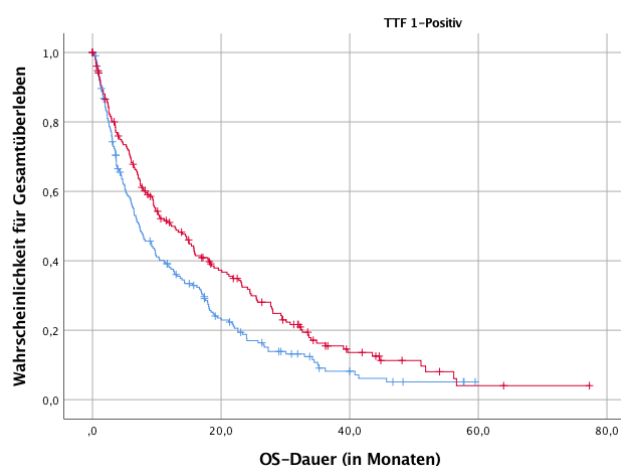
A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

In der Gesamtpopulation wiesen weibliche Patienten ein medianes OS von 9,79 Monaten (95% KI: 7,57-12,01 Mo.) auf, männliche Patienten überlebten mit 6,44 Monaten (95% KI: 5,35-7,53) hochsignifikant kürzer ($p=0,001$; Log-Rank-Test). Auch hier ließ sich der signifikante Unterschied nur innerhalb der Gruppe TTF 1-positiver Patienten nachweisen ($p=0,004$; Log-Rank-Test). Bei fehlender TTF 1-Expression war das mediane OS sowohl bei Frauen (5,32 Mo; 95% KI: 1,43-9,21), als auch bei Männern (4,76 Mo; 95% KI: 3,20-6,33 Mo) gleich niedrig ($p=0,223$; Log-Rank-Test) (Tab. 4.11; Abb.4.4).

A



B



C

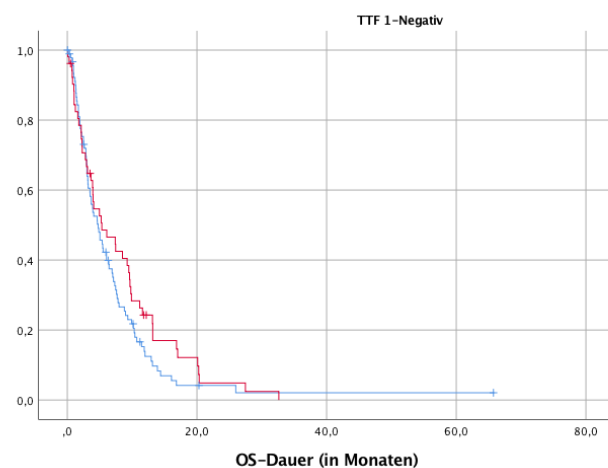
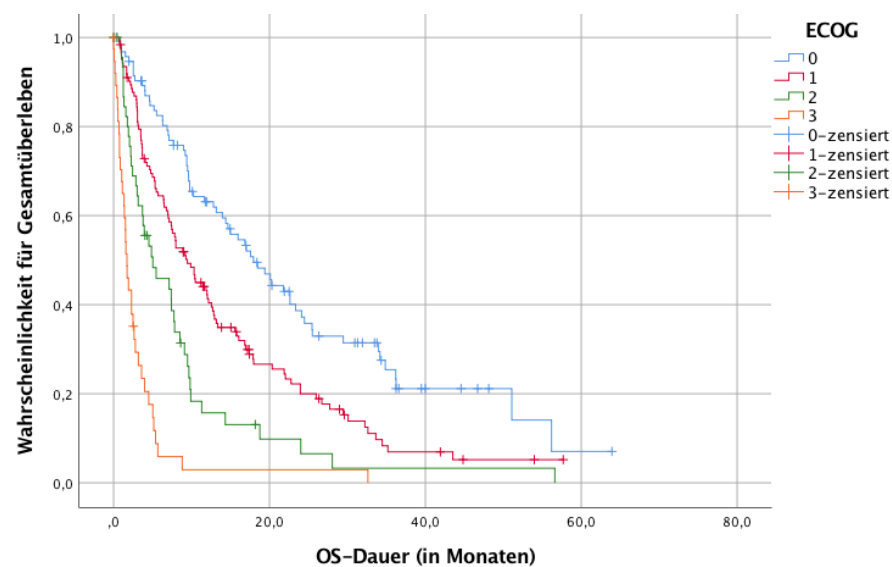


Abb. 4.4 OS in Abhängigkeit vom Geschlecht

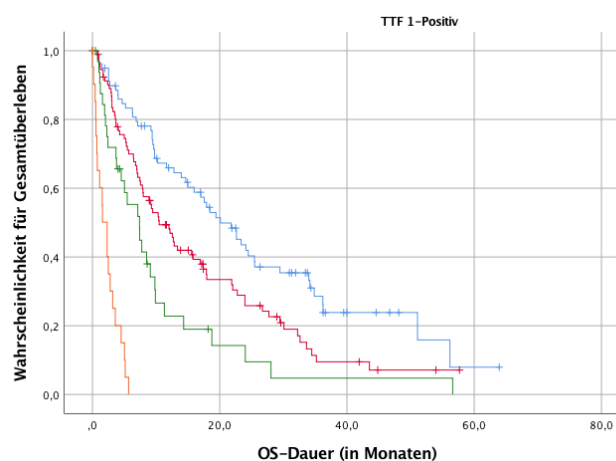
A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Es konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und ECOG-PS gezeigt werden. Während ein ECOG-PS von 0 zu einem medianen OS von 17,94 Monaten führte (95% KI: 13,05-22,82), lag dieses bei denjenigen Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 3 lediglich bei 1,71 Monaten (95% KI: 1,24-2,18, $p < 0,001$; Log-Rank-Test). Die Signifikanz der Assoziation blieb auch nach TTF 1-Stratifizierung erhalten (Tab. 4.11; Abb.4.5).

A



B



C

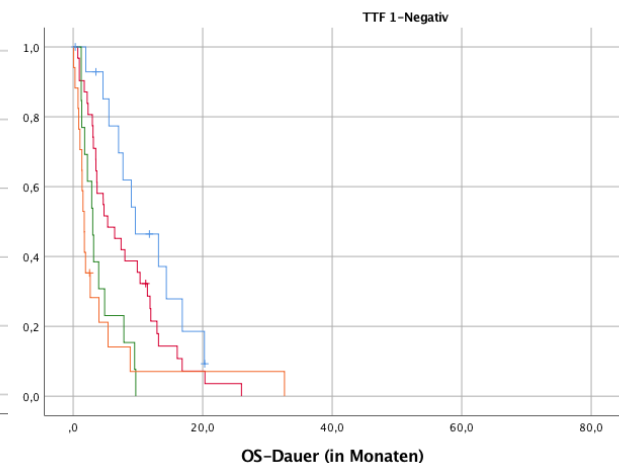
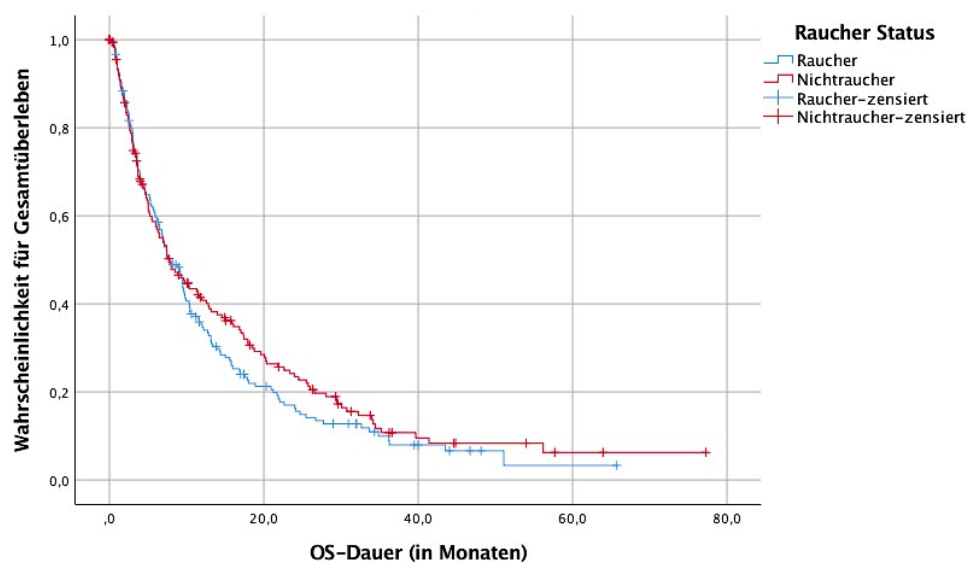


Abb. 4.5 OS in Abhängigkeit von ECOG-PS

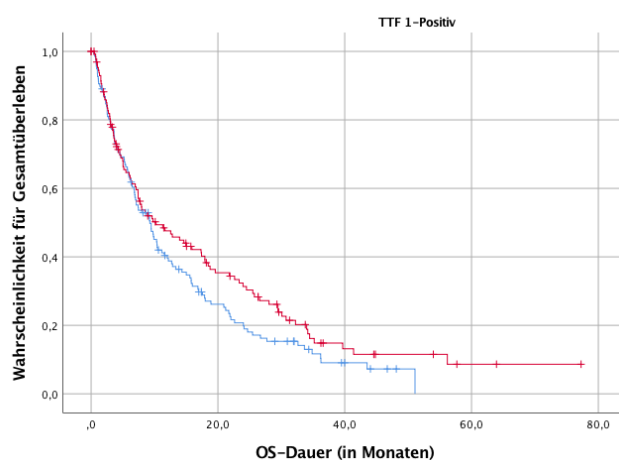
A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Die Patienten wurden anhand des Raucherstatus in zwei Gruppen unterteilt und anschließend noch nach TTF 1 stratifiziert (Tab. 4.11). Raucher (n=181) und ehemalige Raucher (n=180) waren in etwa gleichverteilt. Auf eine explizite Ausweisung der Niemals-Raucher wurde aufgrund der geringen Patientenzahl (n=14) verzichtet. Diese wurden gemeinsam mit den Ex-Rauchern in einer Gruppe (Nichtraucher) zusammengefasst. Es konnte weder für die Gesamtpopulation, noch für die nach TTF 1 stratifizierten Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied nach Raucherstatus nachgewiesen werden ($p=0,317$; Log-Rank-Test) (Abb.4.6).

A



B



C

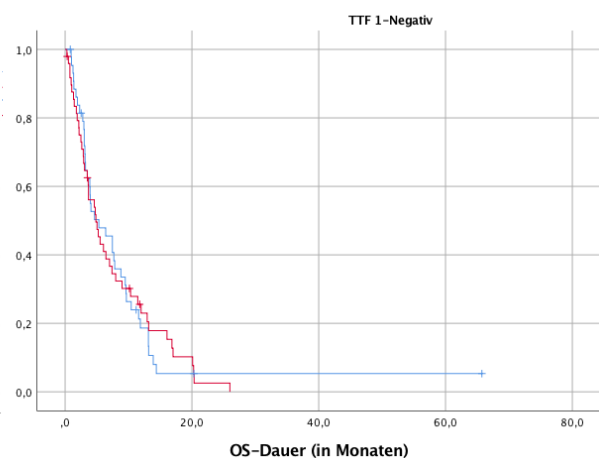


Abb. 4.6 OS in Abhängigkeit von Rauchgewohnheiten

A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Tab. 4.11 OS in Abhängigkeit der TTF 1-Expression und weiterer Einflussfaktoren

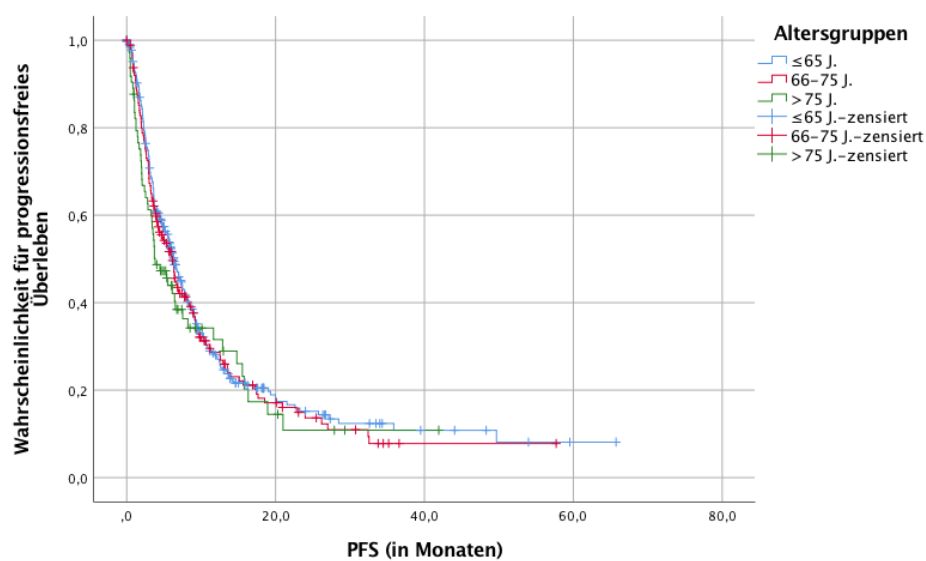
Merkmal	Gesamtkohorte		TTF 1-positiv		TTF 1-negativ	
	Med. OS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. OS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. OS in Mo. (95% KI)	p-value
	7,56 (6,36-8,75)	<0,001*	9,46 (7,46-11,46)		4,96 (3,76-6,16)	
Altersgruppen		0,011*		0,042*		0,170
≤ 65 J.	9,27 (7,89-10,64)		11,89 (8,75-15,04)		5,45 (3,73-7,18)	
66-75 J.	7,69 (5,36-10,02)		9,17 (6,08-12,26)		4,07 (0,63-7,52)	
>75 J.	4,04 (2,95-5,13)		4,37 (3,10-5,64)		2,86 (1,27-4,44)	
Geschlecht		0,001*		0,004*		0,223
männlich	6,44 (5,35-7,53)		7,33 (5,43-9,22)		4,76 (3,20-6,33)	
weiblich	9,79 (7,57-12,01)		12,29 (8,64-15,94)		5,32 (1,43-9,21)	
Raucherstatus		0,317		0,122		0,969
Aktivraucher	7,82 (5,98-9,66)		9,27 (6,77-11,76)		5,32 (1,66-8,98)	
Nichtraucher	7,75 (5,34-10,17)		10,25 (4,98-15,53)		4,86 (2,84-6,89)	
ECOG-PS		<0,001*		<0,001*		0,002*
ECOG 0	17,94 (13,05-22,82)		20,11 (14,70-25,51)		9,59 (3,58-15,60)	
ECOG 1	9,46 (7,17-11,76)		10,48 (7,06-13,91)		5,32 (1,27-9,37)	
ECOG 2	5,03 (1,13-8,92)		7,39 (4,01-10,77)		3,02 (1,90-4,14)	
ECOG 3/4	1,71 (7,55-10,38)		2,3 (1,22-3,38)		1,71 (1,22-2,19)	

Abkürzungen: TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; BRA: Brain (Hirn); OS: Knochen; ADR: Adrenal gland (Nebenniere); HEP: Hepar (Leber); Pulm: Pulmo (Lunge); PLE: Pleura; LYM: Lymphknoten. Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

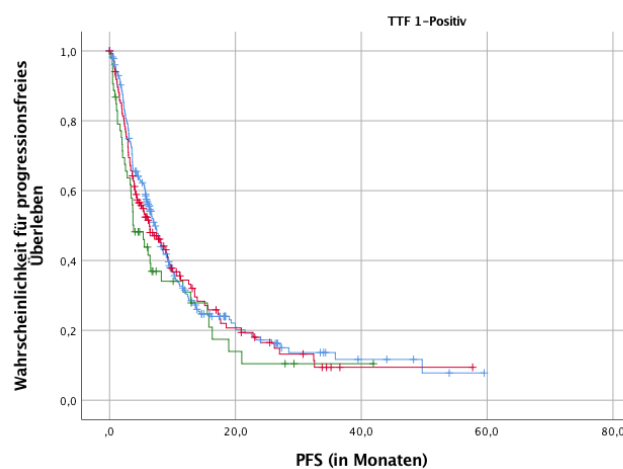
4.4.2.2 Das progressionsfreie Überleben (PFS) in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, ECOG-PS und Rauchgewohnheiten

Im Gegensatz zum Gesamtüberleben konnte ein relevanter Zusammenhang zwischen PFS und Altersgruppen weder für die Gesamtpopulation ($p=0,488$; Log-Rank-Test), noch für die TTF 1-positiven ($p=0,294$; Log-Rank-Test) oder negativen ($p=0,831$; Log-Rank-Test) Fälle nachgewiesen werden (Tab. 4.12; Abb.4.7).

A



B



C

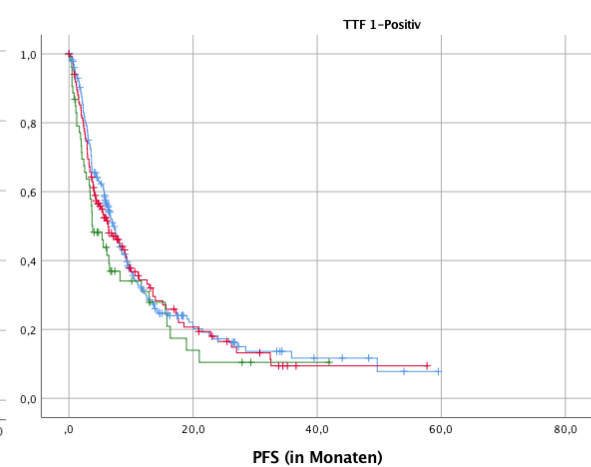
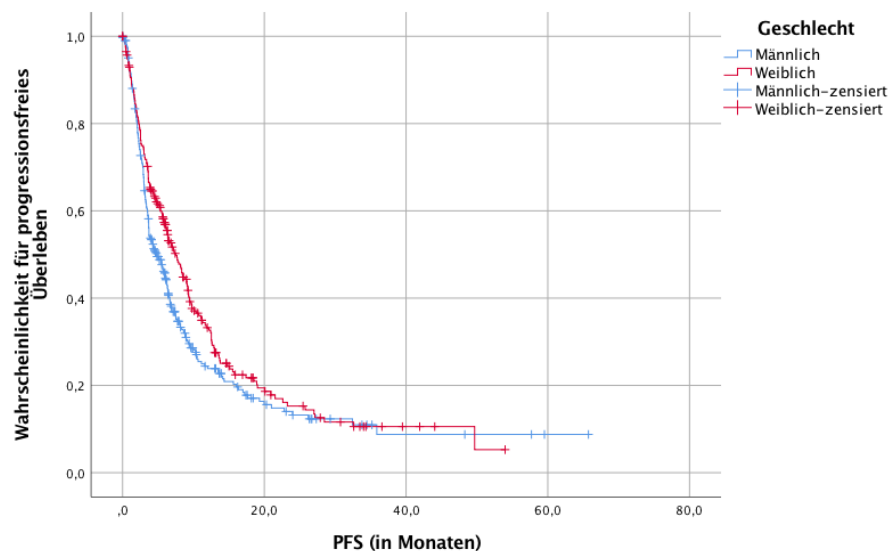


Abb. 4.7 PFS in Abhängigkeit von Altersgruppen

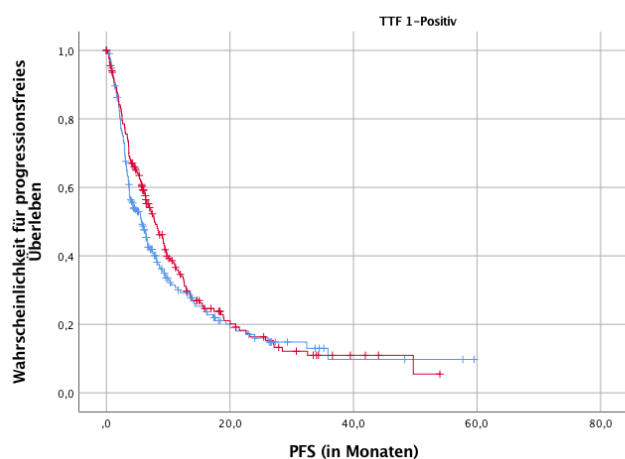
A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Weibliche Patienten wiesen in der Gesamtpopulation ein signifikant längeres medianes PFS auf als Männer (7,49 Mo. 95% KI: 6,14-8,85 Mo. vs. 4,80 Mo. 95% KI: 3,66-5,93, $p=0,037$; Log-Rank-Test). Nach TTF 1-Stratifizierung war jedoch kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar (Tab. 4.12; Abb.4.8).

A



B



C

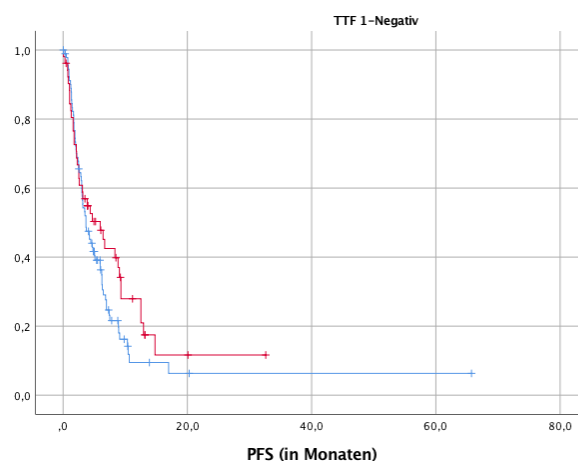


Abb. 4.8 PFS in Abhängigkeit vom Geschlecht

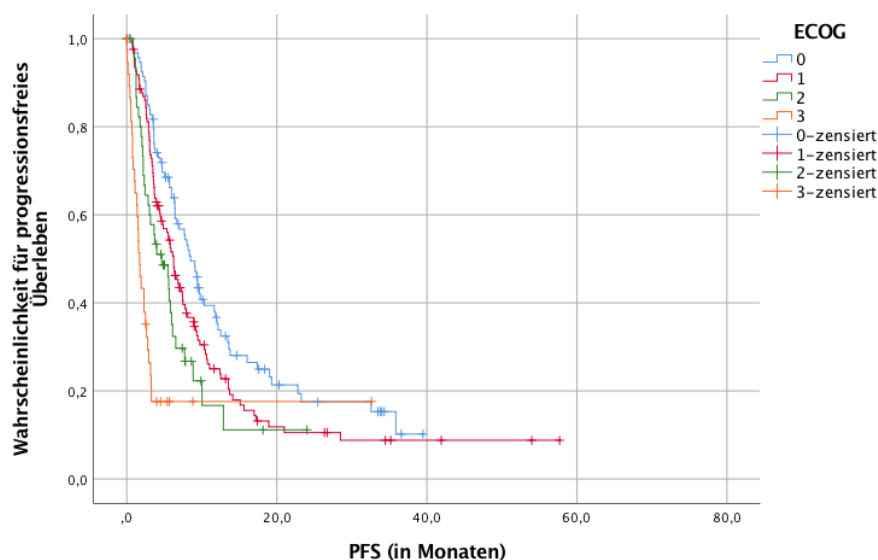
A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Der initiale ECOG-PS zeigte einen starken Einfluss auf das PFS ($p<0,001$, Log-Rank-Test). Dieses betrug in der Gesamtkohorte für die Patienten mit einem ECOG-PS von 0 8,51 Monate (95% KI: 7,01-10,01 Mo.) und wurde mit der Verschlechterung des Allgemeinzustands immer geringer. So

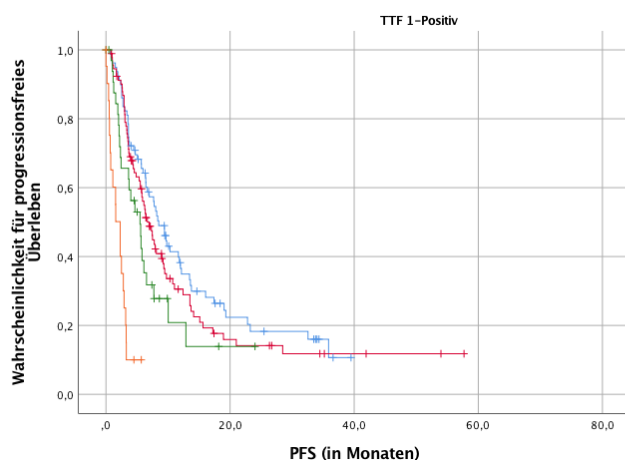
betrug das PFS bei ECOG-PS 1 6,24 Monate (95% KI: 5,09-7,39 Mo.), bei ECOG 2 4,67 Monate (95% KI: 2,36-6,97 Mo.) und lediglich 1,71 Monate (KI: 1,24-2,18 Mo.) bei einem ECOG-PS von ≥ 3 . Nach TTF 1 Stratifizierung blieb der statistisch signifikante Unterschied bei einer TTF 1-Expression erhalten. Bei TTF 1-negativen Patienten lag zwar auch ein deutlich verlängertes PFS in der Gruppe mit ECOG-PS von 0 vor (9,07 Mo. 95% KI: 4,12-14,02 vs. 1,71 Mo. 95% KI: 1,22-2,19 Mo., $p=0,109$; Log-Rank-Test), allerdings konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden (Tab. 4.12; Abb.4.9).

Das Rauchen hatte keinen Einfluss auf das PFS. Weder in der Gesamtpopulation ($p=0,308$; Log-Rank-Test), noch nach TTF 1-Stratifizierung zeigten sich signifikante Unterschiede (Tab. 4.12).

A



B



C

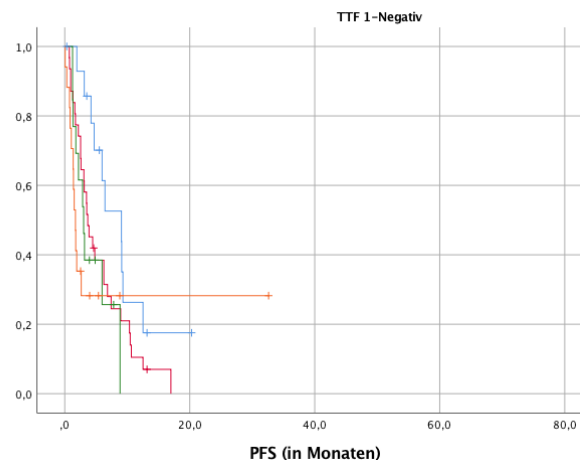


Abb. 4.9 PFS in Abhängigkeit von ECOG-PS

A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Tab. 4.12 PFS in Abhängigkeit der TTF 1-Expression und weiterer Einflussfaktoren

Merkmal	Gesamtkohorte		TTF 1-pos.		TTF 1-neg.	
	Med. PFS in Mo. (95% KI)	<i>p</i> -value	Med. PFS in Mo. (95% KI)	<i>p</i> -value	Med. PFS in Mo. (95% KI)	<i>p</i> -value
Altersgruppen		0,488		0,294		0,831
≤ 65 J.	6,34 (5,38-7,30)		7,20 (6,05-8,34)		3,75 (2,53-4,96)	
66-75 J.	6,11 (4,82-7,40)		6,34 (3,78-8,90)		4,80 (1,40-8,19)	
>75 J.	3,81 (1,84-5,79)		3,81 (1,67-5,95)		3,52 (0,00-7,04)	
Geschlecht		0,037*		0,223		0,150
männlich	4,80 (3,66-5,93)		5,65 (4,09-7,22)		3,68 (2,48-4,88)	
weiblich	7,49 (6,14-8,85)		7,79 (5,92-9,65)		5,98 (2,55-9,41)	
Raucherstatus		0,31		0,920		0,097
Aktivraucher	6,44 (5,62-7,26)		6,67 (5,59-7,75)		5,06 (2,91-7,21)	
Nichtraucher	4,83 (3,26-6,40)		5,59 (4,03-7,14)		3,68 (2,92-4,44)	
ECOG-PS		<0,001*		<0,001*		0,109
ECOG 0	8,51 (7,01-10,01)		8,51 (6,56-10,46)		9,07(4,12-14,02)	
ECOG 1	6,24 (5,09-7,39)		6,93 (5,42-8,44)		3,68 (2,21-5,15)	
ECOG 2	4,67 (2,36-6,97)		5,49 (3,42-7,56)		3,02 (1,90-4,14)	
ECOG 3/4	1,71 (1,24-2,18)		2,30 (1,22-3,39)		1,71 (1,22-2,19)	

Abkürzungen: PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall; TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

4.4.3 Überlebenswahrscheinlichkeiten (OS und PFS) nach T-, N- und M-Deskriptoren

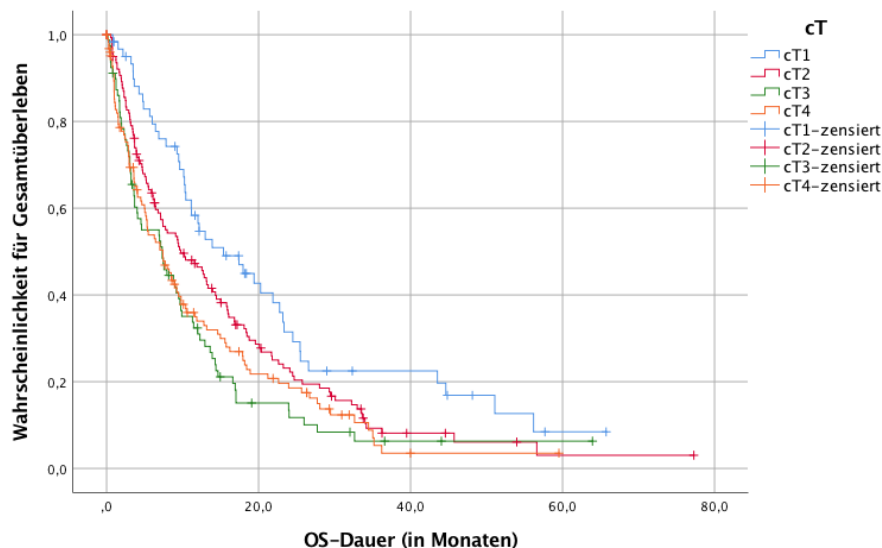
4.4.3.1 Das Gesamtüberleben (OS) nach T-, N- und M-Deskriptoren

Es konnte ein relevanter Einfluss der anhand der TNM-Klassifikation bestimmten Tumorausdehnung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung auf das OS nachgewiesen werden.

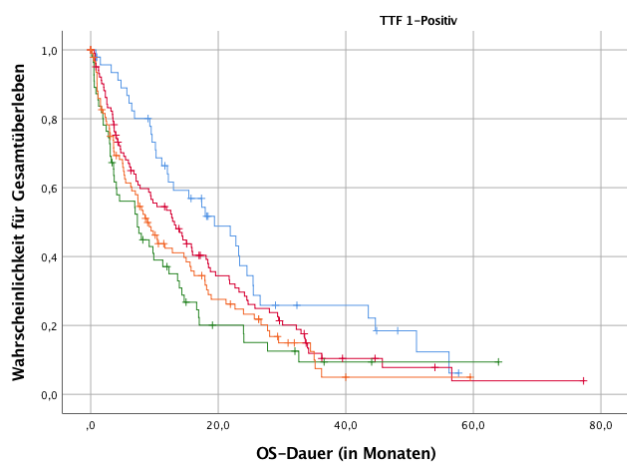
Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen der Tumorgöße (T-Stadium) und dem Gesamtüberleben sowohl für die Gesamtpopulation ($p=0,001$; Log-Rank-Test), als auch in

Abhängigkeit von der TTF 1-Expression festgestellt werden ($p=0,017$ für die TTF 1-positiven und $p=0,041$ für die TTF 1-negativen Patienten; Log-Rank-Test) (Tab. 4.13; Abb.4.10).

A



B



C

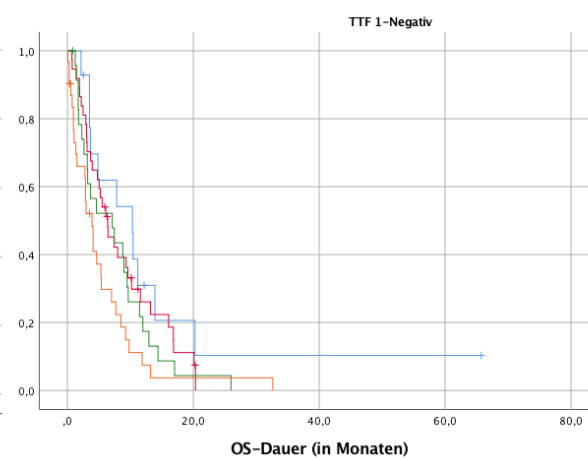


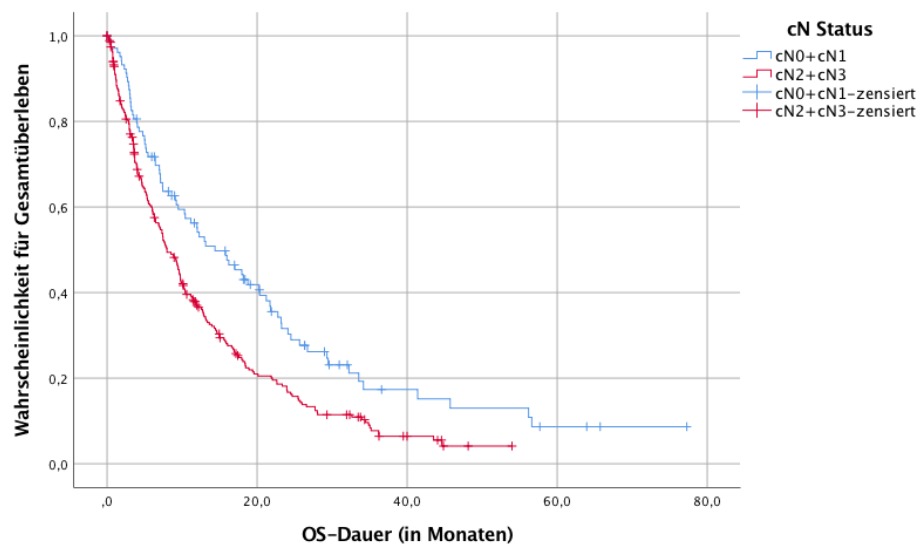
Abb. 4.10 OS in Abhängigkeit vom T-Deskriptor

A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

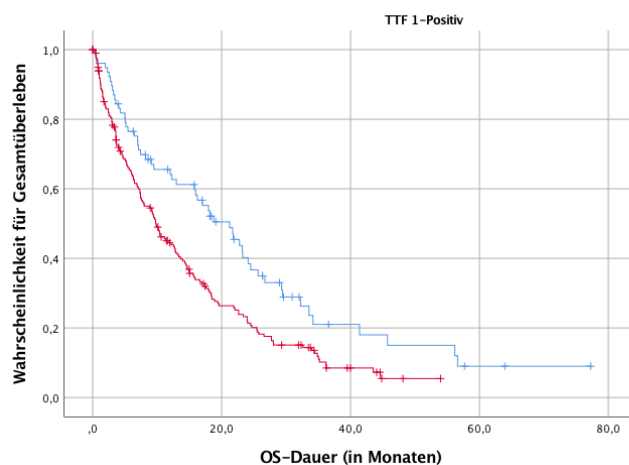
Ein mediastinaler Lymphknotenbefall war sowohl in der Gesamtkohorte ($p=0,001$; Log-Rank-Test), als auch bei den TTF 1-positiven Patienten mit einem hochsignifikant kürzeren Überleben assoziiert ($p=0,001$; Log-Rank-Test). So überlebten Patienten in der Gesamtkohorte mit cN0-1 Status 14,39 Monate (95% KI: 8,99-19,28 Mo.) vs. 7,98 Monate (95% KI: 6,41-9,56 Mo.) mit

cN2- und cN3-Befall und in der TTF 1-positiven Subgruppe 21,22 Monate (95% KI: 15,35-27,10 Mo.) vs. 9,8 Monate (95% KI: 7,16-12,49 Mo.). Im Falle einer fehlenden TTF 1-Expression war das Gesamtüberleben für beide Subgruppen insgesamt deutlich kürzer, allerdings ohne einen statistisch relevanten Unterschied ($p=0,106$; Log-Rank-Test) (Tab. 4.13; Abb.4.11).

A



B



C

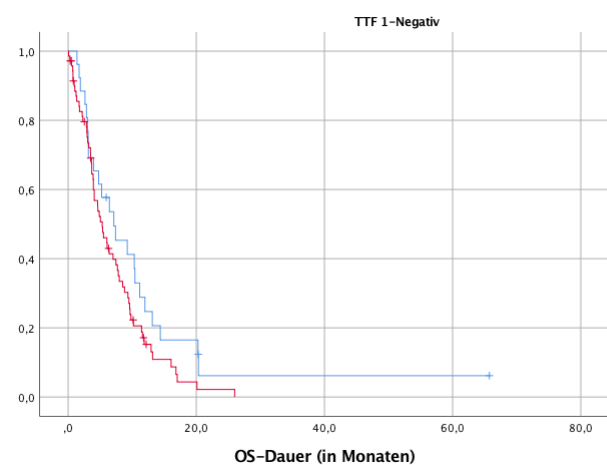


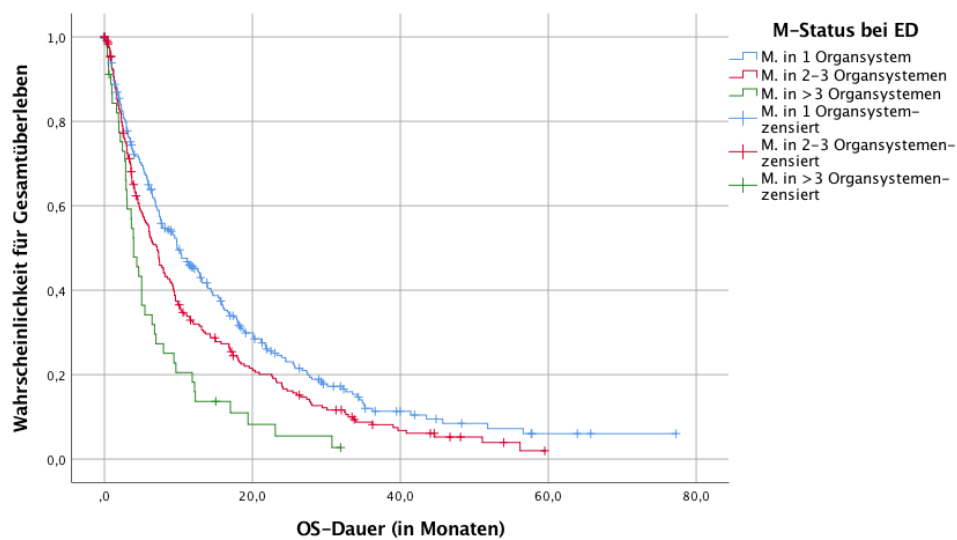
Abb. 4.11 OS in Abhängigkeit vom N-Deskriptor

A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

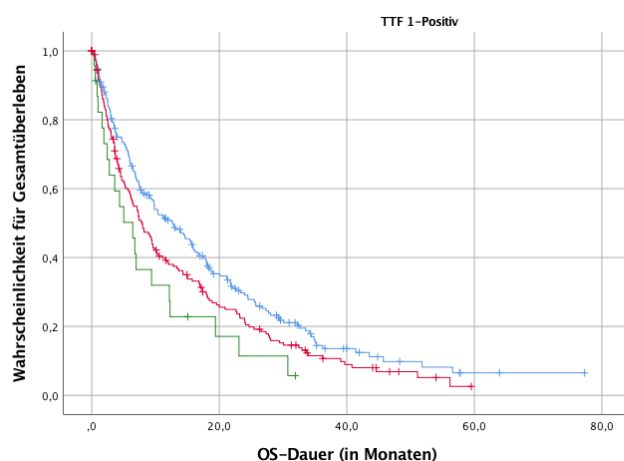
Der wichtigste Einflussfaktor für das Überleben ist der Nachweis von Fernmetastasen bei Diagnosestellung. Diesbezüglich wurde das Gesamtkollektiv in 3 Gruppen aufgeteilt. Nach Kaplan-Meier-Analyse konnte ein höchstsignifikanter Zusammenhang zwischen Überlebenswahrscheinlichkeit und der Anzahl der betroffenen Organsysteme nachgewiesen

werden ($p < 0,001$; Log-Rank-Test). So lag das mediane OS für die Gesamtkohorte bei den Patienten mit nur einem metastatisch befallenen Organ bei 9,82 Monaten (95% KI: 7,08-12,57 Mo.) vs. 3,94 Monate (95% KI: 2,84-5,04 Mo.) für die Patienten mit mehr als 3 metastatisch befallenen Organsystemen (Tab. 4.13). In Bezug auf die TTF 1-Expression zeigte sich für beide Gruppen ebenfalls ein höchstsignifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit niedrigerer Anzahl der metastatisch betroffenen Organe ($p < 0,011$ bei TTF 1-Expression, $p = 0,026$ bei fehlendem TTF 1-Nachweis; jeweils Log-Rank-Test) (Abb.4.12).

A



B



C

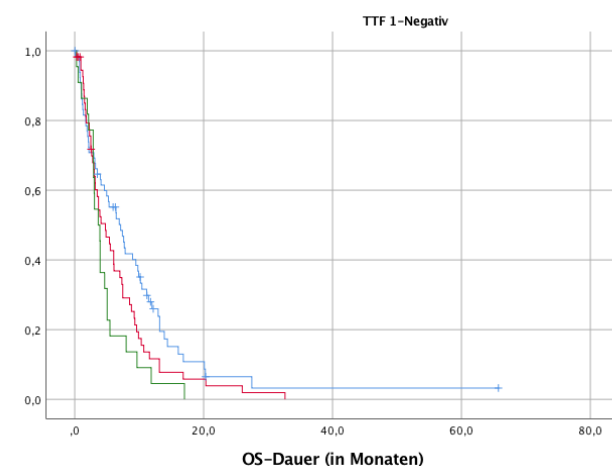


Abb. 4.12 OS in Abhängigkeit von der Anzahl der metastatisch befallenen Organe
A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Tab. 4.13 OS nach TNM und TTF 1-Expression

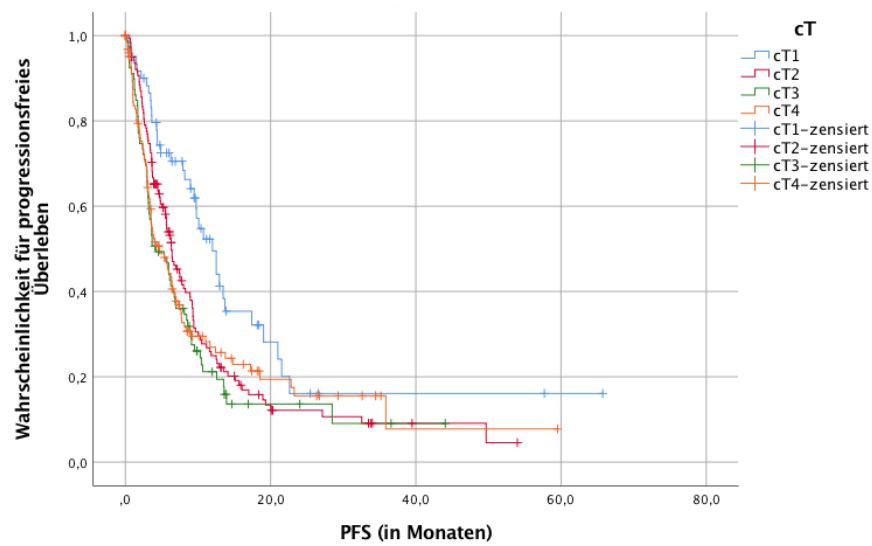
Merkmal	Gesamtkohorte		TTF 1-positiv		TTF 1-negativ	
	Med. PFS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. PFS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. PFS in Mo. (95% KI)	p-value
T-Stadium		0,001*		0,017*		0,041*
cT1	15,38 (8,65-22,10)		19,42 (11,27-27,56)		10,32(3,83-16,80)	
cT2	9,76 (5,65-13,87)		13,14 (8,79-17,49)		6,41 (3,99-8,82)	
cT3	7,33 (4,09-10,56)		7,33 (3,27-11,38)		7,13 (1,22-13,04)	
cT4	7,39 (5,03-9,75)		8,90 (6,00-11,81)		3,91 (2,39-5,43)	
N-Stadium		0,001*		0,001*		0,106
cN0/cN1	14,39 (8,99-19,28)		21,22 (15,35-27,10)		7,13 (2,41-11,85)	
cN2/cN3	7,98 (6,41-9,56)		9,82 (7,16-12,49)		5,32 (3,70-6,94)	
M-Status bei ED		<0,001*		0,011*		0,026*
M. in 1 Organsystem	9,82 (7,08-12,57)		12,72 (8,90-16,53)		7,13 (4,64-9,62)	
M. in 2-3 Organsystemen	7,13 (5,84-8,42)		7,95 (6,02-9,89)		4,76 (2,86-6,67)	
M. in >3 Organsystemen	3,94 (2,84-5,04)		6,44 (2,84-10,04)		3,65 (2,80-4,49)	

Abkürzungen: PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall; TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

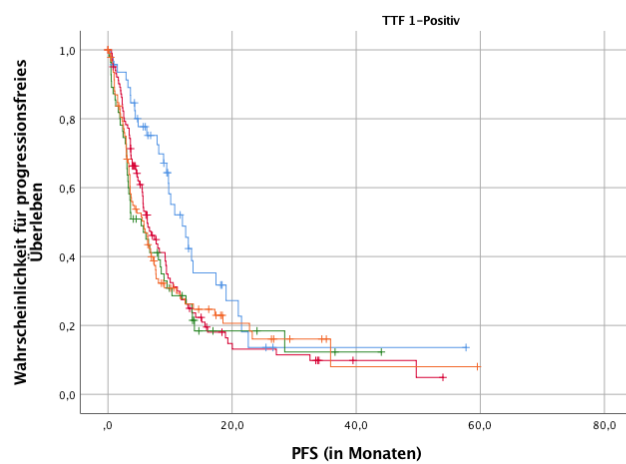
4.4.3.2 Das progressionsfreie Überleben (PFS) nach T-, N- und M-Deskriptoren

Für das PFS konnte eine Abhängigkeit von der Größe des Primarius nachgewiesen werden. So betrug das mediane PFS für cT1-Tumoren 11,99 Monate (95% KI: 9,02-14,96 Mo.) und war damit hochsignifikant länger als für cT4-Tumoren mit 4,67 Monaten (95% KI: 2,91-6,43 Mo., $p=0,006$; Log-Rank-Test). Nach TTF 1-Stratifizierung konnte für die positiven Tumoren kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0,074$; Log-Rank-Test). Eine valide Auswertung der TTF 1-negativen Patienten war aufgrund der niedrigen Fallzahl ($n=7$) der cT1- und cT2-Primarien nicht möglich (Tab. 4.14; Abb.4.13).

A



B



C

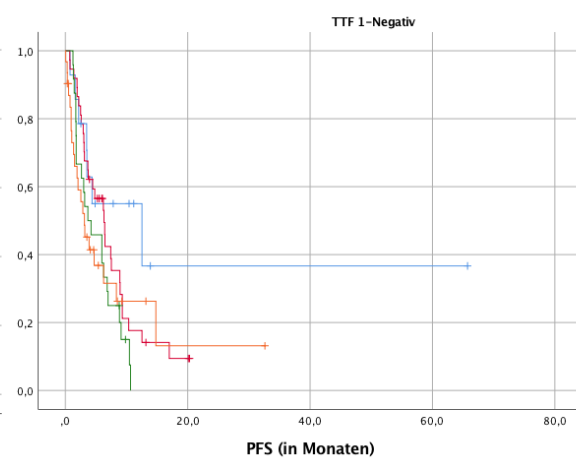
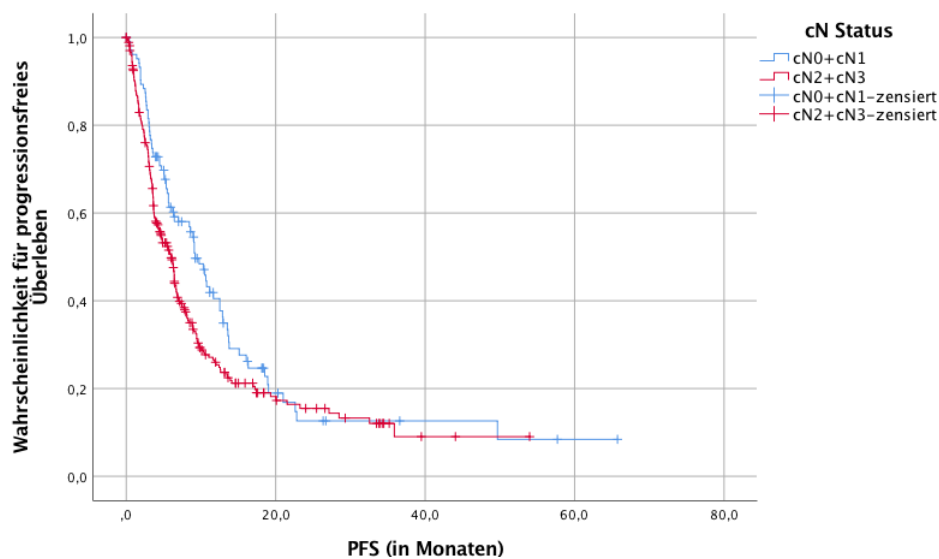


Abb. 4.13 PFS in Abhängigkeit vom T-Deskriptor

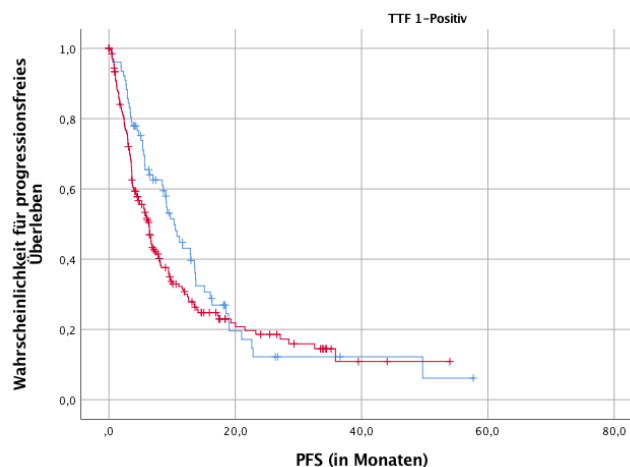
A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Das Vorkommen eines mediastinalen Lymphknotenbefalls war mit einem signifikant verkürzten medianen PFS assoziiert. Dieses betrug 9,23 Monate bei Patienten mit fehlendem oder lediglich hilärem Befall (cN0-1; 95% KI: 7,36-11,10 Mo.) vs. 5,98 Monate bei nachgewiesenem Mediastinalbefall (95% KI: 4,92-7,04 Mo., $p=0,029$; Log-Rank-Test). Der statistisch signifikante Unterschied war lediglich in der Gesamtkohorte nachweisbar, nicht mehr jedoch nach Stratifizierung anhand des TTF 1-Status (TTF 1 positiv: $p=0,103$ vs. TTF 1-negativ: $p=0,124$; Log-Rank-Test) (Tab. 4.14; Abb.4.14).

A



B



C

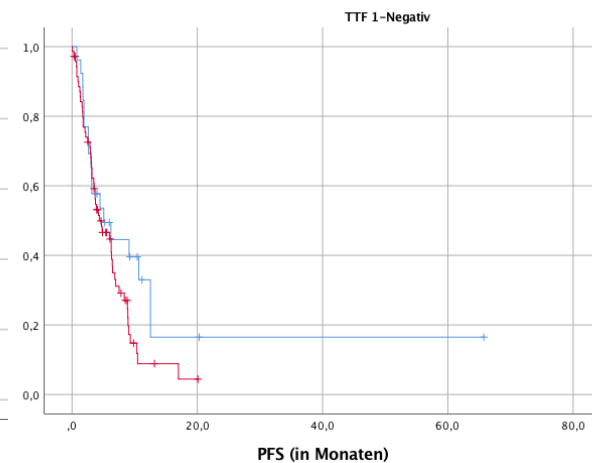
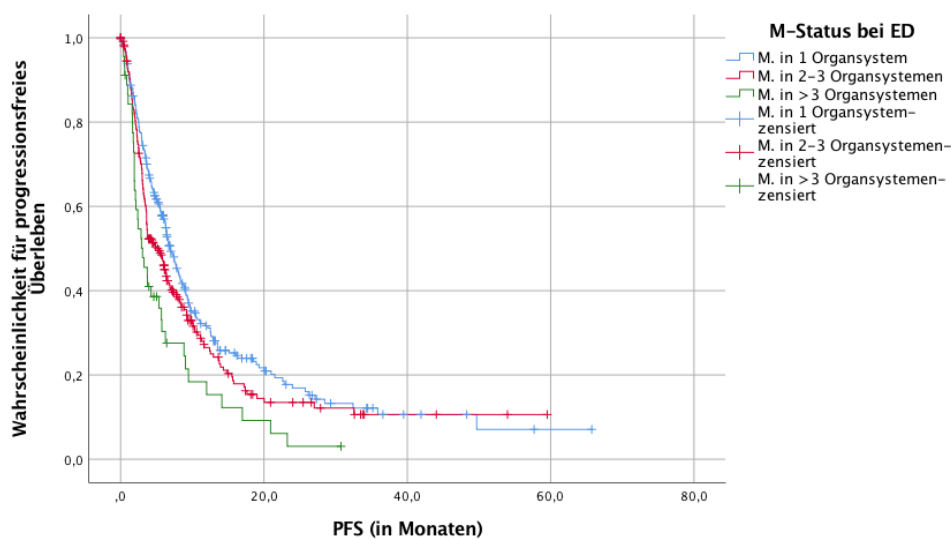


Abb. 4.14 PFS in Abhängigkeit vom N-Deskriptor

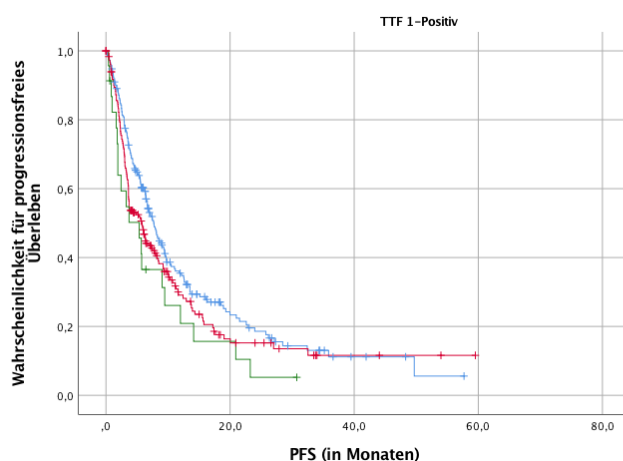
A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Für die Patienten mit nur einem metastatisch befallenen Organ bei Erstdiagnose fiel das PFS mit 6,97 Monaten (95% KI: 5,99-7,94 Mo.) signifikant länger aus als bei einer Beteiligung von >3 Organsystemen. Hier lag das mediane PFS bei 3,06 Monaten (95% KI: 1,64-4,48 Mo., $p=0,002$; Log-Rank-Test). In Abhängigkeit von der TTF 1-Expression konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil weder für die TTF 1-positive ($p=0,060$; Log-Rank-Test) noch für die TTF 1-negative Subgruppe nachgewiesen werden ($p=0,095$; Log-Rank-Test) (Tab. 4.14; Abb.4.15).

A



B



C

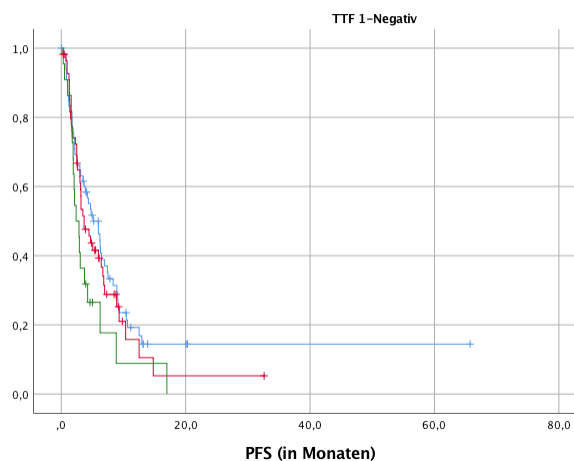


Abb. 4.15 PFS in Abhängigkeit von der Anzahl metastatisch befallener Organe

A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Tab. 4.14 PFS nach TNM und TTF 1-Expression

Merkmal	Gesamtkohorte		TTF 1-positiv		TTF 1-negativ	
	Med. PFS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. PFS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. PFS in Mo. (95% KI)	p-value
T-Stadium		0,006*		0,074		0,110
cT1	11,99(9,02-14,96)		11,99 (8,40-15,58)		12,52(0,00-27,81)	
cT2	6,34 (4,99-7,69)		6,34 (4,57-8,11)		6,31 (4,32-8,30)	
cT3	4,21 (1,91-6,50)		5,36 (2,37-8,34)		3,68 (0,81-6,55)	
cT4	4,67 (2,91-6,43)		5,78 (3,40-8,17)		3,12 (1,39-4,85)	
N-Stadium		0,029*		0,124		0,103
cN0/cN1	9,23 (7,36-11,10)		10,32 (8,13-12,51)		5,06 (0,56-9,56)	
cN2/cN3	5,98 (4,92-7,04)		6,34 (5,15-7,54)		4,37 (1,97-6,77)	
M-Status bei ED		0,002*		0,060		0,095
M. in 1 Organsystem	6,97 (5,99-7,94)		7,72 (6,45-8,99)		5,13 (2,99-7,26)	
M. in 2-3 Organsystemen	5,06 (3,58-6,54)		5,78 (4,08-7,49)		3,68 (2,144-5,22)	
M. in >3 Organsystemen	3,06 (1,64-4,48)		5,36 (1,65-9,06)		2,40 (1,42-3,38)	

Abkürzungen: PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall; TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

4.4.4 Überlebenswahrscheinlichkeiten (OS und PFS) in Abhängigkeit immunhistochemischer Marker und molekularpathologischer Alterationen

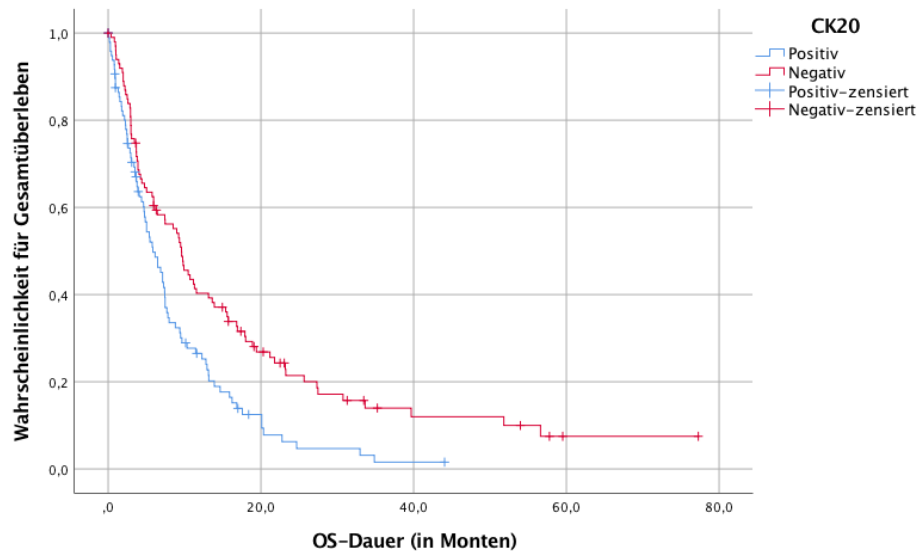
4.4.4.1 Das Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit immunhistochemischer Marker und molekularpathologischer Alterationen

Eine Analyse der immunhistochemischen Marker hinsichtlich einer Assoziation mit dem Überleben war aufgrund der jeweils sehr niedrigen Fallzahlen nur für CK20 möglich.

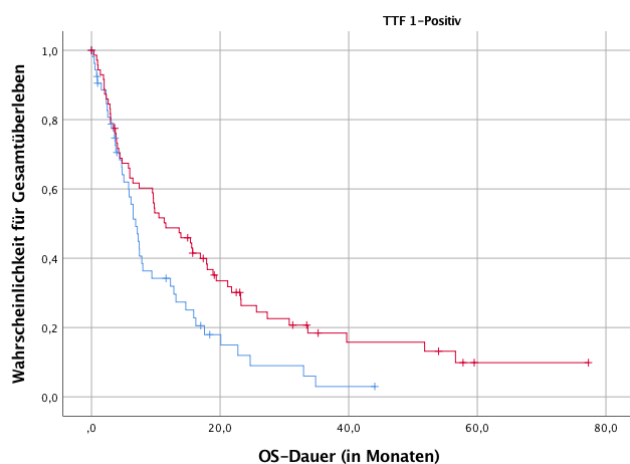
Hier zeigte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil in der Gesamtkohorte für die CK20-negativen Patienten ($p=0,001$; Log-Rank-Test) mit einem medianen OS von 9,59 Monaten (95% KI: 7,44-11,44 Mo.) vs. 5,85 Monate (95% KI: 4,16-7,54 Mo.) für die CK20-positiven Patienten. Nach TTF 1-Stratifizierung war ein signifikanter Unterschied nur für TTF 1-positive Patienten nachweisbar (Tab. 4.15). Hier war der fehlende Nachweis von CK20 mit einer höheren

Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert ($p=0,017$; Log-Rank-Test). Das OS betrug bei CK20-Negativität 11,57 Monate (95% KI: 5,72-17,41 Mo.) vs. 6,87 Monate (95% KI: 5,39-8,34 Mo.) bei CK20-Nachweis. Bei den TTF 1-negativen Patienten fiel das mediane OS bei fehlender CK20-Expression zwar numerisch länger aus, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,306$; Log-Rank-Test) (Abb.4.16).

A



B



C

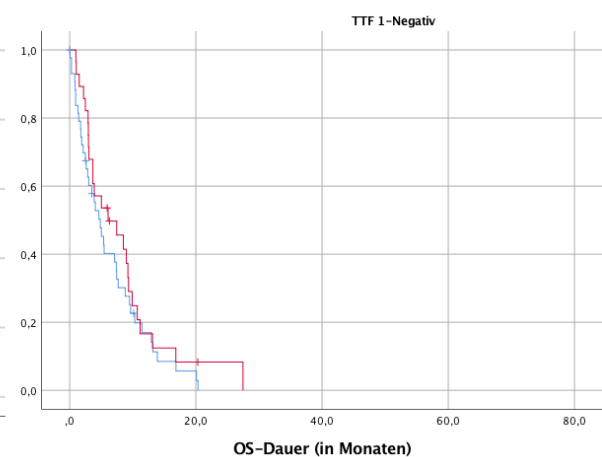


Abb. 4.16 OS in Abhängigkeit des CK20-Status

A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Einen großen Einfluss auf das progressionsfreie und Gesamtüberleben üben Treibermutationen aus. Aufgrund der geringen Patientenzahl, bei denen eine EGFR-Mutation ($n=47$) oder eine ALK-

EML4-Translokation (n=13) nachgewiesen werden konnte, wurden diese Patienten in einer Gruppe zusammengefasst.

Patienten mit nachgewiesener Treibermutation hatten ein medianes OS von 25,50 Monaten (95% KI: 18,19-32,80 Mo.). Dieses war gegenüber den Patienten ohne Treibermutation höchstsignifikant verlängert (9,59 Monate, 95% KI: 7,94-11,25 Mo., $p < 0,001$; Log-Rank-Test). Dieser Vorteil war fast ausschließlich auf die Subgruppe der TTF 1-positiven Patienten zurückzuführen (25,50 Monate, 95% KI: 18,40-32,59 Mo), da bei fehlender TTF 1-Expression lediglich in drei Fällen eine Treibermutation nachgewiesen werden konnte. Daher wurden hier auch keine Überlebensanalysen durchgeführt (Abb.4.17).

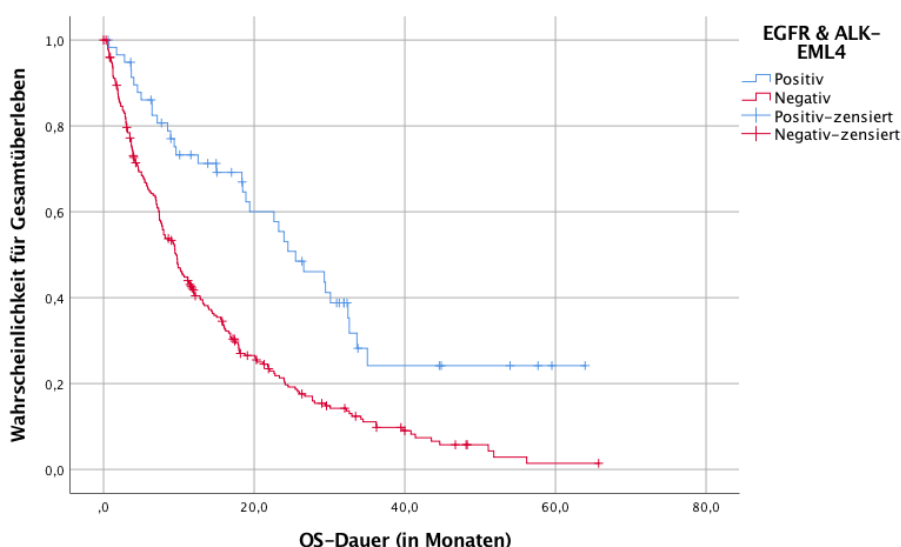


Abb. 4.17 OS stratifiziert nach Treibermutation (Positiv vs. Negativ) in der Gesamtpopulation

Tab. 4.15 OS in Abhängigkeit immunhistochemischer Merkmale, Treibermutationen und TTF 1-Expression

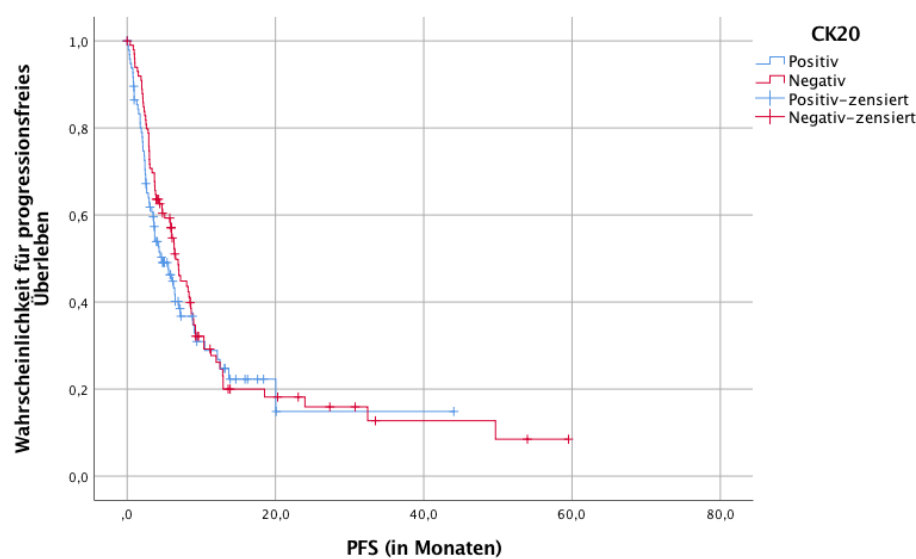
Merkmal	Gesamtkohorte		TTF 1-positiv		TTF 1-negativ	
	Med. OS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. OS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. OS in Mo. (95% KI)	p-value
CK 20		0,001*		0,017*		0,306
positiv	5,85 (4,16-7,54)		6,87 (5,39-8,34)		4,86 (3,08-6,65)	
negativ	9,59 (7,74-11,44)		11,57 (5,72-17,41)		6,08 (0,62-11,54)	
EGFR&ALK-EML4		<0,001*		<0,001*		-
positiv	25,50 (18,19-32,80)		25,50 (18,40-32,59)		-	
negativ	9,59 (7,94-11,25)		11,14 (8,88-13,40)		6,99 (4,01-9,98)	

Abkürzungen: OS: overall Survival (Gesamtüberleben); KI: Konfidenzintervall; TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; CK: Cytokeratin; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

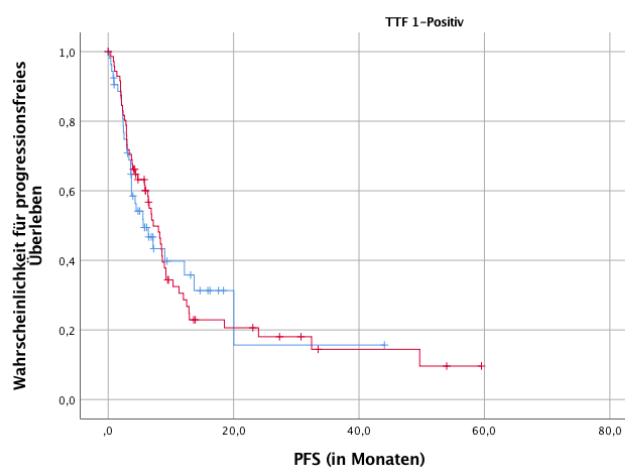
4.4.4.2 Das progressionsfreie Überleben (PFS) in Abhängigkeit immunhistochemischer Marker und molekularpathologischer Alterationen

Es konnte ein numerisch verlängertes medianes PFS bei fehlender CK20-Expression nachgewiesen werden (Tab. 4.16). Dies war jedoch weder für die Gesamtkohorte ($p=0,348$; Log-Rank-Test), noch nach TTF 1-Stratifizierung signifikant (TTF 1-positiv: $p=0,958$, TTF 1-negativ: $p=0,379$; Log-Rank-Test) (Abb.4.18).

A



B



C

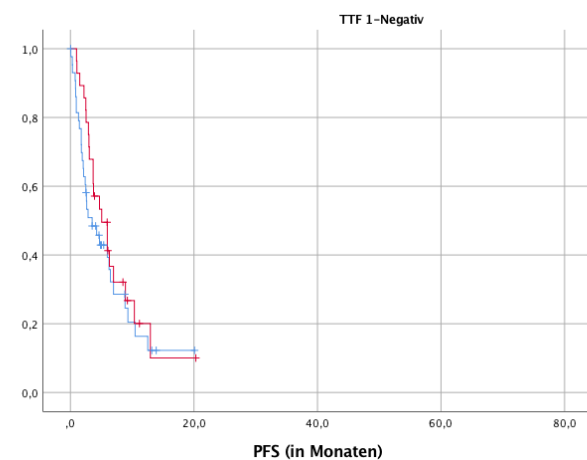


Abb. 4.18 PFS in Abhängigkeit des CK20-Status

A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Das PFS verlängerte sich in der Gesamtpopulation für die Patienten mit Treibermutationen auf 9,43 Monate (95% KI: 6,02-12,84 Mo.) vs. 6,34 Monate (95% KI: 5,37-7,31 Mo.) für die Patienten ohne Nachweis der Treibermutationen ($p=0,004$; Log-Rank-Test). Nach Aufteilung in TTF 1-positive und TTF 1-negative Subgruppen konnte ein signifikant längeres PFS nur für die TTF 1-positiven Patienten nachgewiesen werden ($p=0,013$; Log-Rank-Test). Bei fehlender TTF 1-Expression konnte lediglich in drei Fällen eine Treibermutation nachgewiesen werden. Daher wurden hier auch keine Überlebensanalysen durchgeführt (Abb.4.19).

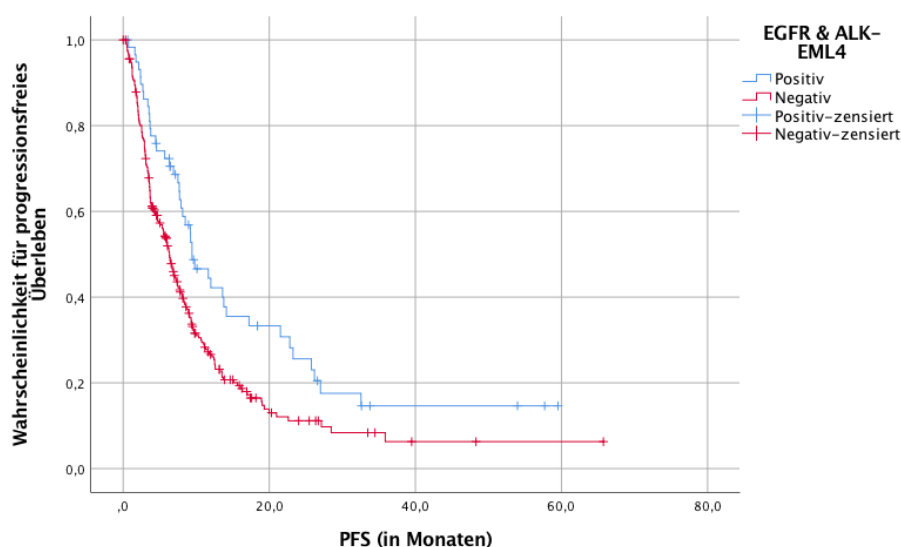


Abb. 4.19 PFS stratifiziert nach Treibermutation (Positiv vs. Negativ) in der Gesamtpopulation

Tab. 4.16 PFS in Abhängigkeit immunhistochemischer Merkmale, Treibermutationen und TTF 1-Expression

Merkmal	Gesamtkohorte		TTF 1-positiv		TTF 1-negativ	
	Med. PFS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. PFS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. PFS in Mo. (95% KI)	p-value
CK20		0,348		0,958		0,379
positiv	4,70 (2,76-6,64)		5,59 (2,47-8,70)		3,52 (1,05-5,98)	
negativ	6,54 (5,45-7,63)		7,20 (5,07-9,32)		5,06 (2,43-7,69)	
EGFR&ALK-EML4		0,004*		0,013*		-
positiv	9,43 (6,02-12,84)		9,43 (6,34-12,52)		-	
negativ	6,34 (5,37-7,31)		6,74 (5,64-7,83)		4,21 (2,83-5,59)	

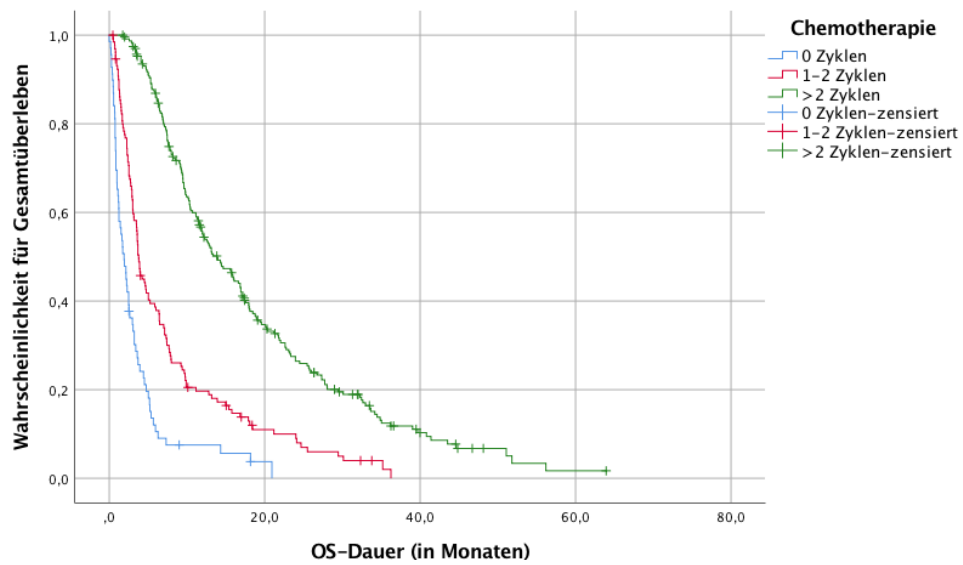
Abkürzungen: PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall; TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; CK: Cytokeratin; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

4.4.5 Überlebenswahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit der Systemtherapien

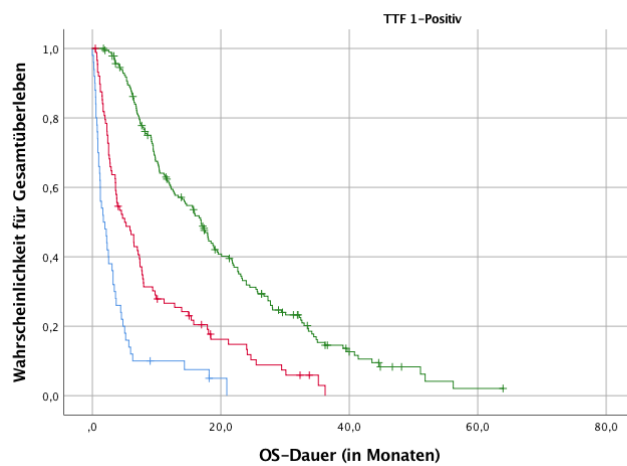
4.4.5.1 Überlebenswahrscheinlichkeit (OS und PFS) nach Chemotherapie

Einen wichtigen Einflussfaktor auf die Überlebenswahrscheinlichkeit stellt die erfolgte Systemtherapie dar. Nach Kaplan-Meier-Analyse zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Überlebenswahrscheinlichkeit und der Anzahl erfolgter Chemotherapie-Zyklen (Tab. 4.17). So überlebten in der Gesamtkohorte diejenigen Patienten mit mehr als 3 Zyklen Chemotherapie 13,90 Monate (95% KI: 11,37-16,43 Mo.), während Patienten ohne jegliche Systemtherapie lediglich 1,91 Monate überlebten (95% KI: 1,14-2,67 Mo., $p < 0,001$; Log-Rank-Test). Auch nach TTF 1-Stratifizierung war dieser Unterschied unverändert nachweisbar, zeigte jedoch insbesondere eine deutliche Abhängigkeit von der TTF 1-Expression. So lag das mediane OS bei Applikation von mindestens drei Zyklen bei 16,92 Monaten (95% KI: 14,42-19,42 Mo.) in der Gruppe der TTF 1-positiven Patienten und betrug 9,92 Monate (95% KI: 8,01-11,84 Mo.) bei den TTF 1-negativen Patienten ($p < 0,001$; Log-Rank-Test) (Abb.4.20).

A



B



C

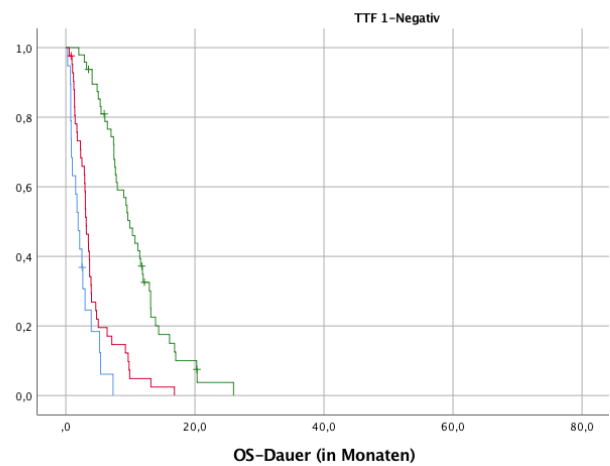


Abb. 4.20 OS nach Chemotherapie-Zyklen und TTF 1-Status

A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

Tab. 4.17 OS nach applizierter Therapie und TTF 1-Expression

Merkmal	Gesamtkohorte		TTF 1-pos.		TTF 1-neg.	
	Med. OS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. OS in Mo. (95% KI)	p-value	Med. OS in Mo. (95% KI)	p-value
Chemotherapie		<0,001*		<0,001*		<0,001*
0 Zyklen	1,91 (1,14-2,67)		1,71 (0,57-2,85)		1,91 (1,02-2,79)	
1-2 Zyklen	3,78 (3,22-4,34)		5,03 (2,65-7,40)		3,15 (2,61-3,70)	
>2 Zyklen	13,90 (11,37-16,43)		16,92 (14,42-19,42)		9,92 (8,01-11,84)	
Target-Therapie		<0,001*		<0,001*		0,054
vorhanden	24,48 (18,15-30,80)		28,06 (22,84-33,27)		11,17 (8,54-13,80)	
nicht vorhanden	6,31 (5,40-7,22)		6,99 (5,96-8,04)		4,60 (3,48-5,72)	

Abkürzungen: OS: overall Survival (Gesamtüberleben); KI: Konfidenzintervall; TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

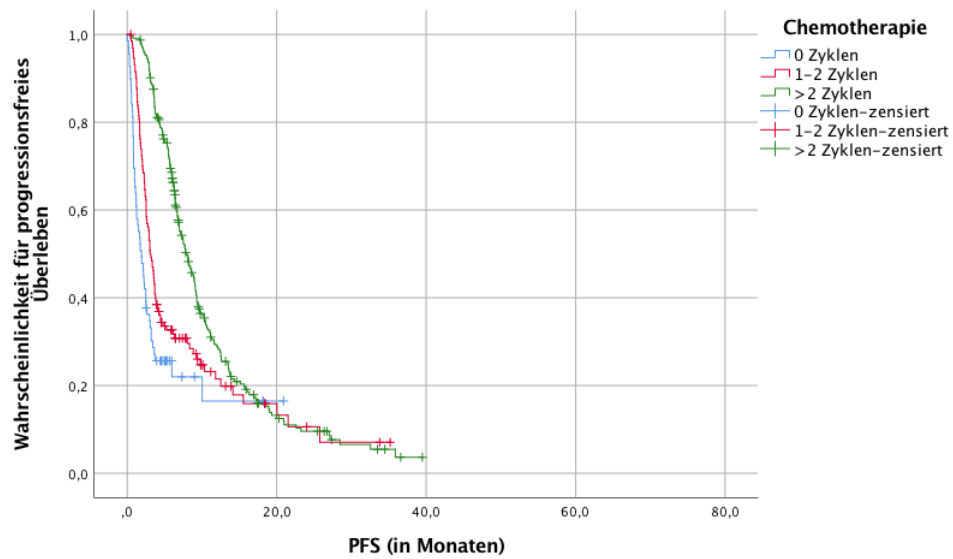
Das mediane PFS verlängerte sich höchstsignifikant bei den Patienten mit mehr als 2 Zyklen Chemotherapie (Tab. 4.18). Dies galt sowohl für die Gesamtpopulation ($p < 0,001$; Log-Rank-Test), als auch für die Subgruppen nach TTF 1-Stratifizierung ($p < 0,001$; Log-Rank-Test) (Abb.4.21).

Tab. 4.18 PFS nach applizierter Therapie und TTF 1-Expression

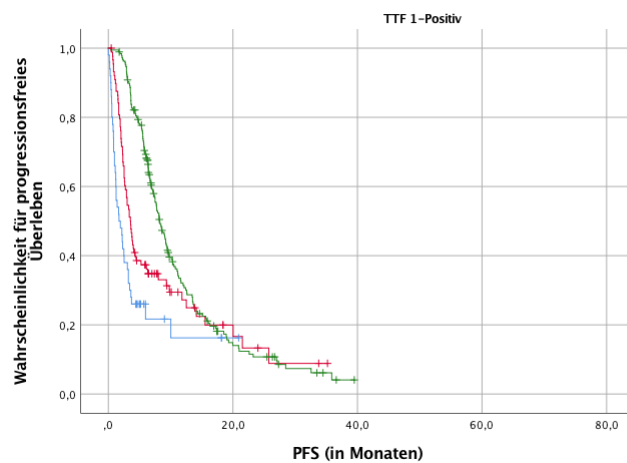
Merkmal	Gesamtkohorte		TTF 1-positiv		TTF 1-negativ	
	Med. PFS in Mo. (95%KI)	p-value	Med. PFS in Mo. (95%KI)	p-value	Med. PFS in Mo. (95%KI)	p-value
Chemotherapie		<0,001*		<0,001*		<0,001*
0 Zyklen	1,91 (1,14-2,67)		1,71 (0,57-2,85)		1,91 (1,02-2,79)	
1-2 Zyklen	3,06 (2,51-3,61)		3,55 (2,81-4,29)		2,53 (1,87-3,19)	
>2 Zyklen	7,92 (6,69-9,15)		8,21 (7,09-9,34)		6,44 (5,69-7,19)	

Abkürzungen: PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall; TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

A



B



C

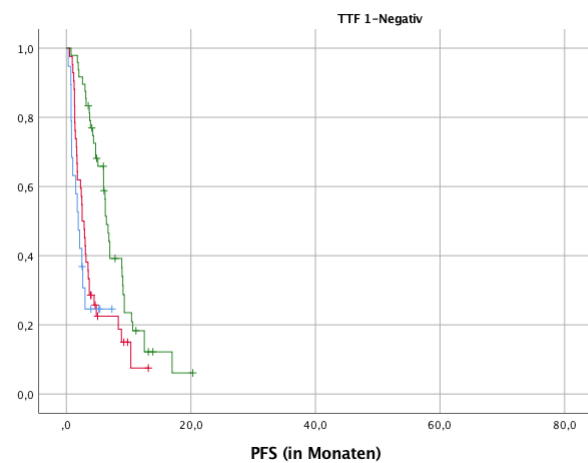


Abb. 4.21 PFS nach Chemotherapie-Zyklen

A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

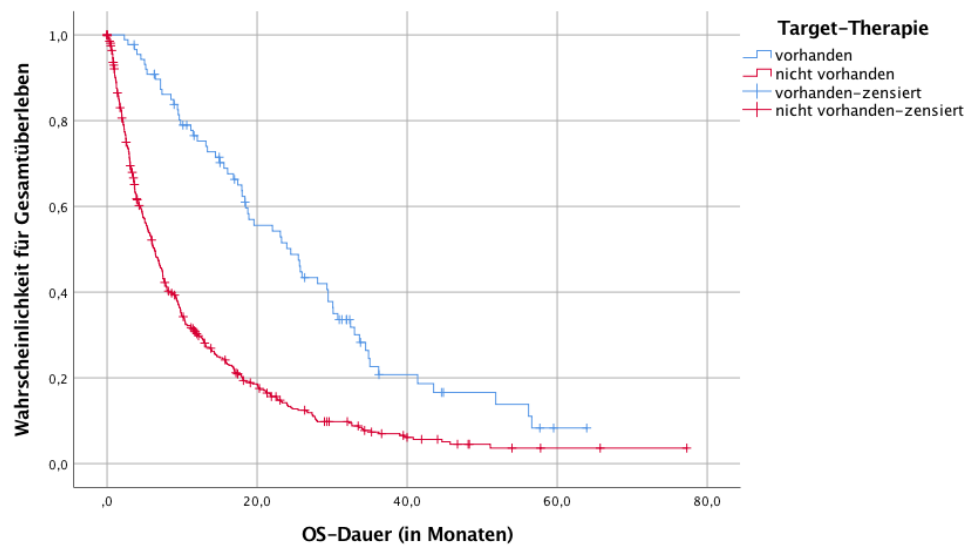
4.4.5.2 Überlebenswahrscheinlichkeiten (OS und PFS) stratifiziert nach zielgerichteter Therapie

Für diese Analyse wurden all diejenigen Patienten zusammengefasst, die ungeachtet entsprechender molekularer Alterationen eine zielgerichtete Therapie erhalten hatten. Zur Verfügung standen insgesamt 88 Patienten. Bei 45 war eine EGFR-Mutation oder ALK-Translokation nachweisbar, 29 Patienten hatten keine Treibermutationen und zu 14 Patienten war keine Information über den molekularpathologischen Status vorhanden. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden weder Art noch Zeitpunkt (Erstlinien- vs. Zweitlinientherapie) der Behandlung gesondert berücksichtigt. Für die gesamte Kohorte ließ sich so ein statistisch höchstsignifikant verlängertes Gesamtüberleben bei Patienten mit zielgerichteter Therapie nachweisen ($p < 0,001$; Log-Rank-Test). Das mediane OS lag bei den zielgerichteten Therapien bei 24,48 Monaten (95% KI: 18,15-30,80 Mo.), bei den Patienten ohne zielgerichteten Therapie bei 6,31 Monaten (95% KI: 5,40-7,22 Mo.). Auch nach TTF 1-Stratifizierung waren weiterhin relevante Unterschiede nachweisbar. So überlebten die Patienten mit TTF 1-Nachweis unter zielgerichteter Therapie ($n=76$) mit 28,06 Monaten (95% KI: 22,84-33,27 Mo.) vs. 6,99 Monate (95% KI: 5,96-8,04 Mo.) hochsignifikant länger ($p < 0,001$; Log-Rank-Test) und die TTF 1-negativen Patienten zeigten unter TKI-Inhibitoren ($n=12$) mit 11,17 Monaten (95% KI: 8,54-13,80 Mo.) vs. 4,60 Monate (95% KI: 3,48-5,72 Mo.) auch eine relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens, allerdings ohne Nachweis einer statistischer Signifikanz ($p=0,054$; Log-Rank-Test) (Tab. 4.18).

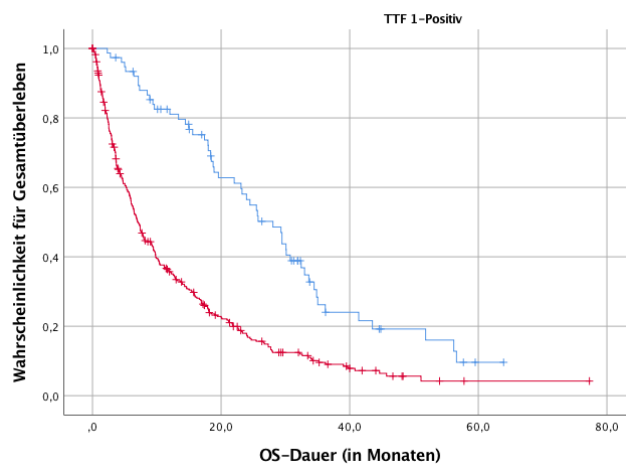
Im Vergleich von TTF 1-positiven und -negativen Subgruppen (Tab. 4.21) zeigte sich ungeachtet der zielgerichteten Therapie ein höchstsignifikanter Überlebensvorteil für die Patienten mit einer TTF 1-Expression ($p < 0,001$; Log-Rank-Test) (Abb.4.22).

Das progressionsfreie Überleben konnte aufgrund der niedrigen Anzahl der Patienten ($n=15$), die TKI als Erstlinien-Therapie während des Untersuchungszeitraums (01/2009-05/2015) erhielten, nicht analysiert werden.

A



B



C

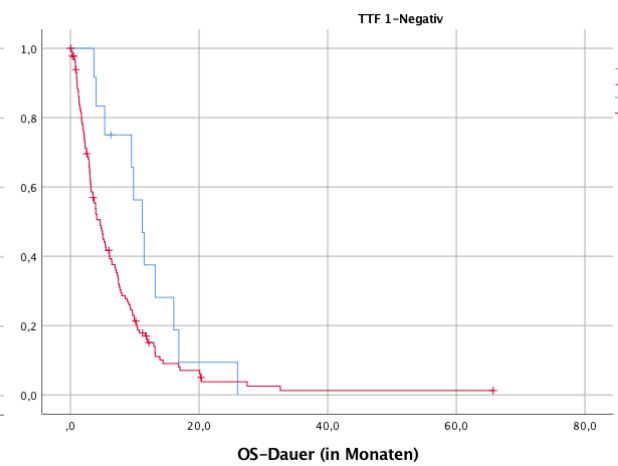


Abb. 4.22 OS stratifiziert nach zielgerichteter Therapie

A. Gesamtpopulation; B. TTF 1-positive Subgruppe; C. TTF 1-negative Subgruppe

4.4.6 TTF 1-positive vs. TTF 1-negative pulmonale Adenokarzinome

Das OS und PFS wurden in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren für die Gesamtkohorte und separat für die TTF 1-positiven und -negativen Subgruppen ermittelt. Anschließend wurden die beiden Subgruppen zum Nachweis relevanter Unterschiede miteinander verglichen. Bei TTF 1-negativen Tumoren war sowohl das OS als auch das PFS ungeachtet von anderen Einflussfaktoren deutlich eingeschränkt. Insbesondere das Gesamtüberleben zeigte eine klare Assoziation mit der TTF 1-Expression (Tab.4.21).

4.5 COX-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren

Die in der Kaplan-Meier-Analyse statistisch signifikanten Einflussfaktoren wurden in eine univariate Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen und die signifikanten Faktoren anschließend einer multivariaten Regression unterzogen. Als unabhängige prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben wurden eine TTF 1-Expression, der ECOG-PS, sowie die Anzahl der Chemotherapie-Zyklen bzw. eine zielgerichtete Therapie identifiziert (Tab. 4.19). Hinsichtlich des PFS konnte eine unabhängige prognostische Relevanz für die TTF 1-Expression, den ECOG-PS und die Anzahl der Chemotherapie-Zyklen nachgewiesen werden (Tab. 4.20).

Eine fehlende TTF 1-Expression konnte als starker negativer prognostischer Faktor identifiziert werden. So wiesen diese Patienten ein fast dreifach erhöhtes Sterblichkeitsrisiko (HR: 2.95; 95% KI: 1,809-4,799) und eine annähernd zweifach höhere Wahrscheinlichkeit für eine Progression auf.

Tab. 4.19 Cox-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren für das OS

Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p	HR	95% KI	p
TTF 1-Expression	1,967	1,596-2,424	<0,001*	2,947	1,809 – 4,799	<0,001*
Geschlecht	0,728	0,606-0,874	0,001*	0,864	0,564 – 1,322	0,501
Altersgruppen	1,202	1,058-1,366	0,005*	1,020	0,759 – 1,372	0,894
Raucherstatus	0,890	0,709-1,118	0,318	-	-	-
ECOG-PS	1,938	1,685-2,228	<0,001*	1,703	1,278 – 2,271	<0,001*
EGFR & ALK-EML4	2,348	1,630-3,383	<0,001*	0,930	0,443 – 1,95	0,847
Anzahl Chemo-Zyklen	0,385	0,334-0,444	<0,001*	0,469	0,328 – 0,669	<0,001*
Target-Therapie	2,517	1,927-3,288	<0,001*	2,362	1,314 – 4,246	0,004*
T-Stadium	1,191	1,079-1,315	0,001*	1,117	0,925 – 1,348	0,250
N-Stadium	1,584	1,219-2,058	<0,001*	1,550	0,959 – 2,505	0,074
M-Status bei ED	1,371	1,187-1,585	<0,001*	1,163	0,843 – 1,604	0,357

Abkürzungen: OS: overall survival (Gesamtüberleben); KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard ratio. TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

Tab. 4.20 Cox-Regressionsanalyse prognostischer Faktoren für das PFS

Variable	Univariate Analyse			Multivariate Analyse		
	HR	95% KI	p	HR	95% KI	p
TTF 1-Expression	1,522	1,221-1,898	<0,001*	1,905	1,166 – 3,112	0,010*
Geschlecht	0,814	0,671-0,989	0,038	1,383	0,916 – 2,089	0,123
Altersgruppen	1,084	0,945-1,243	0,254	1,052	0,790 – 1,402	0,729
Raucherstatus	1,132	0,892-1,432	0,309	-	-	-
ECOG-PS	1,544	1,338-1,782	<0,001*	1,429	1,044 – 1,956	0,026*
EGFR & ALK-EML4	1,642	1,172-2,301	0,002*	0,989	0,433 – 2,257	0,979
Anzahl Chemo-Zyklen	0,385	0,334-0,444	<0,001*	0,669	0,469 – 0,955	0,027*
Target-Therapie	2,517	1,927-3,288	<0,001*	1,087	0,582 – 2,030	0,793
T-Stadium	1,155	1,041-1,281	0,007*	1,080	0,900 – 1,297	0,408
N-Stadium	1,348	1,030-1,763	0,026*	1,408	0,882 – 2,247	0,152
M-Status bei ED	1,291	1,109-1,502	0,001*	1,092	0,793 – 1,505	0,589

Abkürzungen: PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard ratio. TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML 4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

Tab. 4.21 Faktorenanalyse stratifiziert nach TTF 1-Expression

Variable		Med. OS in Mo. (95% KI)			Med. PFS in Mo. (95% KI)		
		TTF 1-pos.	TTF 1-neg.	<i>p</i>	TTF 1-pos.	TTF 1-neg.	<i>p</i>
Altersgruppen							
	bis 65 J	11,89 (8,75-15,04)	5,45 (3,73-7,18)	<0,001*	7,20 (6,05-8,34)	3,75 (2,53-4,96)	0,001*
	66-75 J	9,17 (6,08-12,26)	4,07 (0,63-7,52)	0,002*	6,34 (3,78-8,90)	4,80 (1,40-8,19)	0,013*
	>75 J	4,37 (3,10-5,64)	2,86 (1,27-4,44)	0,099	3,81 (1,67-5,95)	3,52 (0,00-7,04)	0,955
Geschlecht							
	männlich	7,33 (5,43-9,22)	4,76 (3,20-6,33)	<0,001*	5,65 (4,09-7,22)	3,68 (2,48-4,88)	0,003*
	weiblich	12,29 (8,64-15,94)	5,32 (1,43-9,21)	<0,001*	7,79 (5,92-9,65)	5,98 (2,55-9,41)	0,071
Raucherstatus							
	Aktivraucher	9,27 (6,77-11,76)	5,32 (1,66-8,98)	0,008*	6,67 (5,59-7,75)	5,06 (2,91-7,21)	0,502
	Nichtraucher	10,25 (4,98-15,53)	4,86 (2,84-6,89)	<0,001*	5,59 (4,03-7,14)	3,68 (2,92-4,44)	0,004*
ECOG-PS							
	ECOG 0	20,11 (14,70-25,51)	9,59 (3,58-15,60)	0,010*	8,51 (6,56-10,46)	9,07(4,12-14,02)	0,558
	ECOG 1	10,48 (7,06-13,91)	5,32 (1,27-9,37)	<0,001*	6,93 (5,42-8,44)	3,68 (2,21-5,15)	0,002*
	ECOG 2	7,39 (4,01-10,77)	3,02 (1,90-4,14)	0,015*	5,49 (3,42-7,56)	3,02 (1,90-4,14)	0,316
	ECOG 3/4	2,30 (1,22-3,38)	1,71 (1,22-2,19)	0,448	2,30 (1,22-3,39)	1,71 (1,22-2,19)	0,506
T-Deskriptor							
	cT1	19,42 (11,27-27,56)	10,32(3,83-16,80)	0,078	11,99 (8,40-15,58)	12,52(0,00-27,81)	0,793
	cT2	13,14 (8,79-17,49)	6,41 (3,99-8,82)	0,001*	6,34 (4,57-8,11)	6,31 (4,32-8,30)	0,405
	cT3	7,33 (3,27-11,38)	7,13 (1,22-13,04)	0,117	5,36 (2,37-8,34)	3,68 (0,81-6,55)	0,112

cT4	8,90 (6,00-11,81)	3,91 (2,39-5,43)	<0,001*	5,78 (3,40-8,17)	3,12 (1,39-4,85)	0,177
N-Deskriptor						
cN0/cN1	21,22 (15,35-27,10)	7,13 (2,41-11,85)	0,001*	10,32 (8,13-12,51)	5,06 (0,56-9,56)	0,172
cN2/cN3	9,82 (7,16-12,49)	5,32 (3,70-6,94)	<0,001*	6,34 (5,15-7,54)	4,37 (1,97-6,77)	0,014*
M-Status bei ED						
M. in 1 Organsystem	12,72 (8,90-16,53)	7,13 (4,64-9,62)	<0,001*	7,72 (6,45-8,99)	5,13 (2,99-7,26)	0,014*
M. in 2-3 Organsystemen	7,95 (6,02-9,89)	4,76 (2,86-6,67)	<0,001*	5,78 (4,08-7,49)	3,68 (2,144-5,22)	0,072
M. in >3 Organsystemen	6,44 (2,84-10,04)	3,65 (2,80-4,49)	0,049*	5,36 (1,65-9,06)	2,40 (1,42-3,38)	0,145
EGFR&ALK-EML4						
pos.	25,50 (18,40-32,59)	-	-	9,43 (6,34-12,52)	-	-
neg.	11,14 (8,88-13,40)	6,99 (4,01-9,98)	0,001*	6,74 (5,64-7,83)	4,21 (2,83-5,59)	0,037*
CK20						
pos.	6,87 (5,39-8,34)	4,86 (3,08-6,65)	0,022*	5,59 (2,47-8,70)	3,52 (1,05-5,98)	0,050*
neg.	11,57 (5,72-17,41)	6,08 (0,62-11,54)	0,003*	7,20 (5,07-9,32)	5,06 (2,43-7,69)	0,233
Chemotherapie						
0 Zyklen	1,71 (0,57-2,85)	1,91 (1,02-2,79)	0,594	1,71 (0,57-2,85)	1,91 (1,02-2,79)	0,994
1-2 Zyklen	5,03 (2,65-7,40)	3,15 (2,61-3,70)	0,001*	3,55 (2,81-4,29)	2,53 (1,87-3,19)	0,038*
>2 Zyklen	16,92 (14,42-19,42)	9,92 (8,01-11,84)	<0,001*	8,21 (7,09-9,34)	6,44 (5,69-7,19)	0,026*
Target-Therapie						
vorhanden	28,06 (22,84-33,27)	11,17(8,54-13,80)	<0,001*	-	-	-
nicht vorhanden	6,99 (5,96-8,04)	4,60 (3,48-5,72)	<0,001*	-	-	-

Abkürzungen: PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); OS: overall Survival (Gesamtüberleben); KI: Konfidenzintervall; TTF 1: Thyreoidaler Transkriptionsfaktor 1; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CK: Cytokeratin; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase; EML4: Echinoderm microtubule-associated protein-like 4; Signifikante Ergebnisse sind mit „*“ markiert

5 Diskussion

Der thyreoidale Transkriptionsfaktor 1 (TTF 1) wird vom Großteil der pulmonalen Adenokarzinome exprimiert. Der Anteil TTF 1-negativer Tumore variiert in der Literatur zwischen 12,8 und 20,0% [11, 67]. Das vorliegende Patientenkollektiv setzte sich weitgehend analog aus 74,4% (n=419) TTF 1-positiven und 25,6% (n=144) TTF 1-negativen Patienten zusammen.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit hängt bei onkologischen Patienten von mehreren Kriterien ab. In der vorliegenden Studie wurden für die Gesamtpopulation als klinisch relevante Einflussfaktoren die folgenden untersucht: Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Raucherstatus, Tumorgroße, Lymphknotenbefall, Metastasen-Anzahl bei der Diagnosestellung, immunhistochemische Marker, molekulare Alterationen sowie applizierte Systemtherapien. Anschließend wurde der Einfluss dieser Faktoren für die Patienten mit und ohne TTF 1-Expression getrennt analysiert und zwecks Ermittlung der relevanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen miteinander verglichen.

In Bezug auf das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) ergaben die vorliegenden Ergebnisse einen hochsignifikanten Überlebensvorteil für die Patienten mit TTF 1-Expression. Das OS lag in der Gesamtkohorte bei 7,56 Monaten und das PFS bei 6,11 Monaten. Beim Vorliegen einer TTF 1-Expression verlängerte sich das OS auf 9,46 Monate und das PFS auf 6,54 Monate, wogegen die Patienten mit TTF 1-negativen Tumoren deutlich kürzere Überlebenszeiten aufwiesen (OS 4,96 Monate, PFS 4,21 Monate). Hinsichtlich des prädiktiven Wertes der TTF 1-Expression sind die publizierten Daten uneinheitlich. Es existieren bisher weltweit nur wenige Arbeiten zu dieser Fragestellung.

Zhang et al. (2015) zeigten beispielsweise anhand von 1.042 Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit TTF 1-Expression (5-Jahres-OS: 72,8% vs. 42,8%, $p=0,01$) und identifizierten mittels multivariater Analyse das Fehlen von TTF 1 als unabhängigen Prädiktor für ein schlechteres Gesamtüberleben (HR: 1,553; $p=0,043$). Eine Metaanalyse, bestehend aus 17 Studien (1999 bis 2012) mit 2.235 Patienten (57 bis 496 Patienten pro Studie) wies ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil im Falle einer TTF 1-Expression bei Patienten mit einem NSCLC (HR 0,49) und insbesondere mit einem ADC (HR 0,463) nach. Es existieren jedoch auch Studien, die keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen feststellen. Zhou et al. (2017) evaluierten zwischen 2010 und 2015 2.813 Patienten mit primär pulmonalen

Adenokarzinomen im Stadium I prospektiv (2.687 TTF 1-positiv und 126 TTF 1-negativ) und konnten weder bezüglich OS ($p=0,1480$; Log-Rank-Test) noch bezüglich PFS ($p=0,2474$; Log-Rank-Test) einen signifikanten Unterschied nachweisen. Elsamany et al. (2015) untersuchten zwischen 2011 und 2012 prospektiv 120 Patienten mit pulmonalen ADC im Stadium IIIB und IV und stellten ein deutlich längeres OS für die TTF 1-positiven Patienten mit 12,8 vs. 5,8 Monaten ($p<0,0001$; Log-Rank-Test) fest, allerdings ohne Nachweis einer prognostischen Relevanz in der multivariaten Analyse. Berghmans et al. (2006) und Pelosi et al. (2001) konnten ebenfalls keine prognostische Relevanz für TTF 1 aufzeigen, allerdings bestand das Patientenkollektiv in beiden Studien aus NSCLC-Patienten mit fast 50%-igem Anteil an Plattenepithelkarzinomen, die größtenteils TTF 1-negativ sind und ein völlig anderes Verhaltensmuster aufweisen als ADCs [86]. Daher sollten diese zwei Entitäten getrennt voneinander untersucht werden. Möglicherweise beruht der fehlende signifikante Vorteil für TTF 1 in den zitierten Studien auf einem Selektionsbias. Die fehlende strikte Trennung nach Adenokarzinomen und nicht-kleinzelligen Karzinomen anderer Histologie (Plattenepithelkarzinome) hat zudem ggf. den Effekt von TTF 1 abgeschwächt.

Das mediane Alter der vorliegenden Patientenpopulation lag bei 64 Jahren. In anderen Studien variiert dieses bei NSCLC-Patienten zwischen 54 und 70 Jahren (Battafarano et al. 2002; Perner et al. 2008; Barletta et al. 2009; Kyuichi Kadota et al. 2013; Zhang et al. 2015; Zhou et al. 2017) und ist damit mit den vorliegenden Daten vergleichbar. Im Rahmen der Studie wurden die Patienten in drei Altersgruppen eingeteilt (≤ 65 Jahre, 66-75 Jahre, >75 Jahre). Zwischen den ersten beiden Gruppen zeigte sich kein statistisch relevanter Unterschied im Gesamtüberleben (OS: 9,27 Monate vs. 7,69 Monate). Dagegen überlebten > 75 -jährige Patienten signifikant kürzer (4,04 Monate).

In Bezug auf die TTF 1-Expression zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die TTF 1-positiven Patienten in jeder Altersgruppe. Bei TTF 1-positiven Tumoren lag das OS in jeder Altersgruppe fast zweifach höher als bei TTF 1-negativen (≤ 65 J.: 11,9 vs. 5,5 Mo.; 66 - 75 J.: 9,2 vs. 4,1 Mo.; >75 -J.: 4,4 vs. 2,9 Mo.). Allerdings verminderte sich der Unterschied mit zunehmendem Alter teils deutlich. Diese Tatsache könnte mit zunehmenden Komorbiditäten, schlechterem Allgemeinzustand und niedrigerer Toleranz gegenüber aggressiveren tumorspezifischen Therapien bei älteren Menschen zusammenhängen. Elsamany et al. (2015) untersuchten den TTF 1-Einfluss auf das Überleben bei fortgeschrittenen pulmonalen

Adenokarzinomen (n=120) und unterteilten die Patienten nach Alter in zwei Gruppen (≤ 60 Jahre vs. >60 Jahre). Die ältere Kohorte überlebte mit 8,2 vs. 14,4 Monaten signifikant kürzer ($p=0,009$; Log-Rank-Test). Zhou et al. (2017) wiesen bei 2.813 Patienten mit einem pulmonalen Adenokarzinom im Stadium I ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil für ≤ 65 -Jährige sowohl in Bezug auf das OS (HR 1,687; $p=0,018$) als auch auf das PFS (HR 1,644; $p=0,002$) nach.

Das vorliegende Patientenkollektiv bestand aus 54,4% (n=306) Männern und 45,6% (n=257) Frauen. Während OS (6,44 vs. 9,77 Monate) und PFS (4,80 vs. 7,4 Monate) bei männlichen Patienten insgesamt kürzer ausfielen, zeigte sich im Falle einer TTF 1-Expression ein deutlicher Überlebensvorteil bei beiden Geschlechtern (Frauen 12,29 vs. 5,32 Monate; Männer 7,33 vs. 4,73 Monate). Das PFS verlängerte sich für TTF 1-positive Patienten gleichsinnig (Frauen 7,79 Monate vs. 5,98 Monate; Männer 5,65 Monate vs. 3,68 Monate).

Nach epidemiologischen Untersuchungen überwiegt bei Bronchialkarzinomen das männliche Geschlecht und weist eine schlechtere Prognose auf. Diese Aussagen werden durch die im Jahr 2014 vom Robert-Koch-Institut publizierten Daten von 34.560 Neuerkrankungen bei Männern und 19.280 bei Frauen erhärtet [3]. In Bezug auf das Überleben existieren widersprüchliche Daten. In der Untersuchung von Elsamany et al. (2015) war das OS bei Frauen mit 23,0 Monaten vs. 8,7 Monaten bei Männern hochsignifikant verlängert. Zhang et al. (2015) ermittelten das weibliche Geschlecht als unabhängigen prognostischen Faktor für eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit (HR 1,868; $p=0,002$). Zhou et al. (2017) konnten dagegen für das Geschlecht keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisen.

Der Allgemeinzustand hat eine große Bedeutung für die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Onkologie und korrelierte in der vorliegenden Studie mit der TTF 1-Expression. So betrug der Anteil von TTF 1-negativen Fällen bei den Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG 0) nur 16% und stieg bei den Patienten mit ECOG 3/4 auf bis zu 44,7% an.

ECOG-PS beeinflusste in der vorliegenden Arbeit hochsignifikant sowohl das OS als auch das PFS. So war das OS in der Gruppe mit ECOG 0 mit 17,94 Monaten gegenüber 1,71 Monaten für die Patienten mit ECOG 3/4 höchstsignifikant länger. Das PFS unterschied sich ebenfalls höchstsignifikant zwischen ECOG 0 und ECOG 3/4 mit 8,51 Monaten vs. 1,71 Monaten. Der Allgemeinzustand konnte auch in anderen Studien als prognostischer Faktor identifiziert werden. Flannery et al. (2008) wiesen anhand von 42 Patienten mit synchronen, solitären Hirnmetastasen

und einem Karnofsky-Index $\geq 90\%$ vs. $< 90\%$ ein signifikant längeres Gesamtüberleben nach (27,8 vs. 13,1 Monaten) und identifizierten ECOG in der multivariaten Analyse als unabhängigen prognostischen Faktor. Elsamany et al. (2015) zeigten mit 14,4 vs. 2,0 Monaten ebenso ein signifikant längeres OS und ein mit 7,0 vs. 2,0 Monate deutlich längeres PFS für die Patienten in gutem (ECOG 1/2) Allgemeinzustand.

Patienten mit TTF 1-Expression zeigten im Vergleich zu TTF 1-negativen ungeachtet vom Allgemeinzustand ein deutlich verlängertes OS (ECOG 0: 20,1 vs. 9,6 Mo.; ECOG 1: 10,5 vs. 5,3 Mo.; ECOG 2: 7,4 vs. 3,0 Mo.; ECOG 3/4: 2,3 vs. 1,7 Mo.). Allerdings war das OS für die Patienten mit ECOG 3/4 in beiden Subgruppen ausgesprochen schlecht, sodass kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte.

Die Patientenpopulation der vorliegenden Studie bestand aus 50,1% (n=181) Rauchern und 49,9% (n=180) Nichtrauchern. Im Falle einer TTF 1-Expression verlängerte sich das OS sowohl für die Raucher (p=0,008; Log-Rank-Test), als auch für die Nichtraucher (p<0,001; Log-Rank-Test). Auch fiel das PFS bei TTF 1-positiven Patienten in beiden Gruppen etwas länger aus, allerdings konnte ein signifikanter Unterschied nur für die Nichtraucher nachgewiesen werden. Zhang et al. (2015) beschrieben bei Patienten mit operierten Adenokarzinomen im Stadium I eine signifikante Korrelation zwischen starken Rauchern und fehlender TTF 1-Expression. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Der Anteil von Rauchern war bei TTF 1-positiven Patienten mit 51,7% (n=137) und bei TTF 1-negativen mit 47,3% (n=44) ohne statistisch relevanten Unterschied (p=0,527; Chi-Quadrat-Test). In Bezug auf die Überlebenswahrscheinlichkeit ergab die Datenanalyse der vorliegenden Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil bezüglich des Vergleichs von Nichtrauchern und Rauchern - weder für die Gesamtkohorte (OS: p=0,317; PFS: p=0,310; Log-Rank-Test), noch in der TTF 1-positiven (OS: p=0,122; PFS: p=0,920; Log-Rank-Test) oder TTF 1-negativen Subgruppe (OS: p=0,969; PFS: p=0,097; Log-Rank-Test). Zhou et al. (2017) konnten hier ebenfalls keine prognostische Relevanz für das Rauchen nachweisen. Allerdings ermittelten Bhatt et al. (2017; n=61.440) und Tammemagi et al. (2004; n=1.155) bei Vorliegen eines NSCLC einen signifikanten Überlebensvorteil für die Nichtraucher im Vergleich zu den Rauchern.

An weiteren tumorspezifischen Merkmalen wurden die lokale Tumorausdehnung (cT), der Lymphknotenbefall (cN), die Metastasen-Anzahl bei Diagnosestellung (cM) sowie immunhistochemische Marker und molekularpathologische Alterationen untersucht.

Die lokale Tumorausdehnung zeigte in Abhängigkeit der TTF 1-Expression keine signifikanten Unterschiede. Allerdings wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem T-Deskriptor und dem Lymphknotenbefall nachgewiesen. Je größer die lokale Tumorausdehnung ausfiel, umso häufiger lag ein cN2- und cN3-Befall vor ($p=0,013$; Chi-Quadrat-Test).

Der T-Deskriptor korrelierte signifikant mit dem OS ($p=0,001$; Log-Rank-Test) und dem PFS ($p=0,006$; Log-Rank-Test). Patienten mit einem cT1-Tumor überlebten mit 15,38 Monaten signifikant länger als Patienten mit einem cT4-Tumor (7,39 Monate). Das PFS fiel im cT1-Stadium mit 11,99 Monaten gegenüber 4,67 Monaten für das cT4-Stadium signifikant länger aus. Nach TTF 1-Stratifikation war dieser Trend zwar reproduzierbar, es ergaben sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede. Mehrere Studien zum NSCLC, bspw. von Suzuki et al. (1999b; T1-T3 vs. T4) und Fu et al. (1999; $n=158$) ermittelten ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit kleineren Tumoren. Hinsichtlich des PFS zeigten sich hingegen keinerlei Unterschiede in Abhängigkeit der TTF 1-Expression.

Der Lymphknotenbefall zeigte ebenso kein spezifisches Verteilungsmuster in Abhängigkeit von der TTF 1-Expression. Das cN-Stadium war allerdings signifikant mit der lokalen Tumorausdehnung und der Fernmetastasierung assoziiert. Die cN2- und cN3-Stadien zeigten mit 55,2% häufiger multiple Metastasen als cN0- und cN1-Stadien mit 35,6% ($p=0,003$; Chi-Quadrat-Test).

Das Gesamtüberleben war mit 14,39 Monaten signifikant länger bei cN0- und cN1 als bei cN2- und cN3-Befall mit 7,98 Monaten. Rens et al. (2000; 2.361 NSCLC-Patienten der Stadien I bis IIIA), Bueno et al. (2000; 103 NSCLC-Patienten im Stadium IIIA mit N2-Befall) und Fu et al. (1999; $n=158$ NSCLC-Patienten) ermittelten ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenbefall und der Überlebenswahrscheinlichkeit. Suzuki et al. (1999b) untersuchten anhand von 222 NSCLC-Patienten signifikante prognostische Faktoren bei resezierten Patienten mit N2-Befall und identifizierten in multivariaten Analysen vier negative prognostische Faktoren wie den cN2-Status, den multiplen N2-Befall, die Tumorgöße und die inkomplette Resektion.

Auch in der vorliegenden Studie zeigten die TTF 1-positiven Tumore eine signifikant bessere Überlebenswahrscheinlichkeit. In den cN0- und cN1-Stadien verlängerte sich das OS im Falle einer TTF 1-Expression auf 21,22 Monate und war bei cN2-/cN3-Befall mit 9,82 Monaten deutlich

kürzer. Bei fehlender TTF 1-Expression zeigte sich dagegen eine deutliche Reduktion des OS auf 7,13 Monate in den cN0-/cN1-Stadien bzw. auf 5,32 Monate in den cN2-/cN3-Stadien. Demensprechend ergab der Gruppenvergleich zwischen den TTF 1-positiven und -negativen Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil für jedes cN-Stadium beim Vorliegen einer TTF 1-Expression (cN0/cN1: $p=0,001$; cN2/cN3: $p<0,001$; Log-Rank-Test). Das PFS fiel bei TTF 1-positiven Patienten ebenfalls relativ länger aus. So betrug es im Falle einer TTF 1-Expression für cN0/cN1-Stadien 10,32 Monate vs. 5,06 Monate bei fehlendem TTF 1-Nachweis und bei cN2/cN3-Stadien 6,34 Monate vs. 4,37 Monate.

Der Metastasen-Status ist ein weiterer wichtiger Faktor für die Analyse der Überlebenszeit. In der vorliegenden Studie reduzierten sich mit zunehmender Metastasen-Anzahl bei Diagnosestellung sowohl das Gesamtüberleben als auch das progressionsfreie Überleben. So überlebten die Patienten bei einer solitären Metastase mit 9,82 Monaten hochsignifikant länger als bei mehr als drei metastatisch befallenen Organen (3,94 Monate). Das PFS war bei den Patienten mit nur einer Metastase mit 6,97 Monaten ebenfalls signifikant länger als beim Vorliegen multipler Metastasen (3,06 Monate). Es wurde eine signifikante Assoziation zwischen der TTF 1-Expression und der Metastasen-Anzahl nachgewiesen. Der Anteil der TTF 1-negativen Fälle betrug bei Patienten mit einer solitären Metastase 23,8% und erhöhte sich beim Vorliegen von mehr als drei metastatisch befallenen Organen auf 48,9% ($p=0,001$; Chi-Quadrat-Test). Bei Vorliegen einer TTF 1-Expression verlängerte sich das OS bei solitärer Metastase auf 12,72 Monate vs. 7,13 Monate bei fehlendem TTF 1-Nachweis und bei mehr als drei metastatisch befallenen Organen auf 6,44 Monate vs. 3,65 Monate. Das PFS verlängerte sich auch bei TTF 1-positiven Patienten im Falle einer solitären Metastase auf 7,72 Monate vs. 5,13 Monate für die TTF 1-negativen und beim Vorliegen von multiplen Metastasen auf 5,36 Monate vs. 2,40 Monate.

Diese Ergebnisse sind im Einklang mit denen zahlreicherer publizierter Studien, wie beispielsweise der von Yun oh et al. (2009) oder Dong Soo Lee et al. (2013; 112 NSCLC-Patienten im Stadium IV). Auch sie zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Metastasen-Anzahl und der Überlebenswahrscheinlichkeit. Yun oh et al. (2009) untersuchten anhand von 1.284 Patienten mit einem metastasierten NSCLC das OS in Abhängigkeit von der Anzahl der metastatisch befallenen Organe und dem Vorhandensein von Hirnmetastasen und wiesen eine inverse Korrelation zwischen der Anzahl metastatisch befallener Organe und dem OS nach.

Die Immunhistochemie ermöglicht eine bessere Differenzierung der unterschiedlichen

Tumorentitäten und trägt zur Entwicklung der personalisierten Medizin bei. Folgende immunhistochemische Parameter wurden analysiert: CK7, CK20, Napsin und CDX2. CK7 war als spezifischer Marker für die Adenokarzinome bei 97,3% (n=326) nachweisbar und zeigte keinen Unterschied im Zusammenhang mit der TTF 1-Expression. Allerdings war Napsin als spezifischer Marker pulmonaler ADC nur zu 63% positiv und wies eine hochsignifikante Korrelation mit TTF 1 auf ($p<0,001$; Chi-Quadrat-Test). So fiel Napsin beim Vorliegen einer TTF 1-Expression in 84,8% der Fälle positiv aus, wohingegen bei TTF 1-Negativität in 96,6% keine Napsin-Expression festgestellt werden konnte. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass Napsin und TTF 1 beide in Typ II-Pneumozyten exprimiert werden. Das Fehlen beider Marker untermauert die Theorie, dass TTF 1-negative Tumore anderen Ursprungs sind als TTF 1-positive [58, 123].

Eine CDX2-Expression wurde in 15,1% der Fälle nachgewiesen. Der positive Anteil erhöhte sich bei TTF 1-Negativität auf 25,9% und verringerte sich im Fall eines TTF 1-Nachweises bis auf 3,8%. Somit konnte eine inverse Korrelation zwischen CDX2 und TTF 1 nachgewiesen werden ($p=0,002$; Chi-Quadrat-Test). Mazziotta et al. (2005) und Cowan et al. (2016) wiesen in 12% der pulmonalen Adenokarzinome CDX2 nach. Dies entspricht den Daten der vorliegenden Studie. Reda et al. (2011) berichteten, dass CDX2 neben kolorektalen Karzinomen auch in vielen anderen Neoplasien, insbesondere mit enterischer Differenzierung, exprimiert wird. Mazziotta et al. (2005) untersuchten CDX2 bei 154 Patienten mit Adenokarzinomen aus dem Gastrointestinaltrakt, der Lunge und des Ovars und identifizierten CDX2 als spezifischen Marker für eine enterische Differenzierung bei Tumoren gastrointestinalen, pulmonalen und ovarialen Ursprungs.

CK20 wurde bei 49,5% der Patienten nachgewiesen. Bei fehlender TTF 1-Expression erhöhte sich der Anteil CK20-positiver Fälle auf 61,1%. Damit konnte eine signifikante inverse Korrelation zwischen CK20 und TTF 1 nachgewiesen werden ($p=0,013$; Chi-Quadrat-Test). CK20 ist wie CDX2 ein immunhistochemischer Marker für eine enterische Differenzierung und kann bei enterischen und muzinösen Adenokarzinomen der Lunge positiv ausfallen [122]. In der Analyse der Überlebenszeit wurde für die CK20-positiven Fälle ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben ermittelt. So überlebten die CK20-negativen Patienten mit 9,59 Monaten signifikant länger als die CK20-positive mit 5,85 Monaten.

TTF 1 übte in dieser Gruppe einen Einfluss insbesondere auf das OS, weniger auf das PFS aus. Beim Vorliegen einer TTF 1-Expression verlängerte sich das Gesamtüberleben im Falle einer CK20-Positivität auf 6,87 Monate vs. 4,86 Monate bei fehlendem TTF 1-Nachweis, und bei CK20-

Negativität auf 11,57 Monate vs. 6,08 Monate. Das PFS fiel zwar sowohl in der Gesamtkohorte, als auch in den TTF 1-positiven und negativen Subgruppen etwas länger bei fehlendem CK20-Nachweis aus, allerdings ohne statistisch signifikanten Unterschied. Nach Vergleich von TTF 1-positiven und negativen Subgruppen konnte ein signifikanter progressionsfreier Überlebensvorteil im Falle einer TTF 1-Expression nur für die CK20-positiven Patienten ermittelt werden.

Treibermutationen (EGFR, ALK) korrelierten hochsignifikant mit einer TTF 1-Expression ($p=0,001$; Chi-Quadrat-Test). Patienten mit Treibermutationen waren in 95% TTF 1-positiv. Diese Tatsache ist somit im Einklang mit der Theorie der TRU (Terminal Respiratory Unit) bzw. non-TRU-Tumore. TTF 1-positive TRU-Tumore entstehen demnach aus Typ II-Pneumozyten und Clara-Zellen und sind häufiger mit Treibermutationen, wie der EGFR-Mutation und der ALK-EML4-Translokation assoziiert [58].

Das Gesamtüberleben war bei Patienten mit Treibermutationen mit 25,50 Monaten vs. 9,59 Monaten hochsignifikant länger und das PFS war mit 9,43 Monaten für die Patienten mit Treibermutationen vs. 6,34 Monaten ohne Treibermutationen ebenfalls signifikant länger. In der Untersuchung von Zhang et al. (2015) waren TTF 1-negative Tumore signifikant seltener mit behandelbaren Treibermutationen assoziiert.

Die tumorspezifische Therapie ist ein wichtiger Einflussfaktor für die Überlebenswahrscheinlichkeit. In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten nach Anzahl der Chemotherapie-Zyklen in drei Gruppen aufgeteilt (0 Zyklen, 1 - 2 Zyklen und >2 Zyklen). Es wurde ein hochsignifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die mehr als 2 Zyklen Chemotherapie erhielten nachgewiesen ($p<0,001$; Log-Rank-Test). Sowohl das OS (>2 Zyklen 13,90 Monate vs. 1,91 Monate bei fehlender Chemotherapie) als auch das PFS (>2 Zyklen 7,92 Monate vs. 1,91 Monate bei fehlender Chemotherapie) verlängerten sich signifikant. Viele Studien untersuchten den Einfluss von Chemotherapie auf das OS und das PFS. Burdett et al. (2008) zeigten in ihrer Metaanalyse aus 16 randomisiert kontrollierten Studien mit 2.714 Patienten einen signifikanten Vorteil der Chemotherapie gegenüber der Best Supportive Care in fortgeschrittenen NSCLCs mit Anstieg der Überlebensrate um 23% und Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate um 9% (HR: 0,77; $p<0,0001$).

Patienten mit einer TTF 1-Expression zeigten eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit. Bei Vorliegen einer TTF 1-Expression verlängerte sich das Gesamtüberleben bei suffizienter Chemotherapie (>2 Zyklen) auf 16,92 Monate und reduzierte sich auf 9,92 Monate bei fehlendem

TTF 1-Nachweis ($p < 0,001$; Log-Rank-Test). Das PFS lag bei TTF 1-Positivität mit 8,21 Monaten ebenfalls höher und reduzierte sich bei TTF 1-Negativität bis auf 6,44 Monate.

5.1 TTF 1-negative pulmonale Adenokarzinome

Zusammengefasst handelt es sich bei den TTF 1-negativen pulmonalen Adenokarzinomen um eine kleine Subgruppe mit extrem schlechter Prognose. Nach bis jetzt publizierten Daten beträgt der Anteil dieser Tumore 12,8% bis 20,0% [11, 67]. Die vorliegende Patientenpopulation bestand aus 25,6% ($n=144$) TTF 1-negativen Patienten. In unserer Kohorte war die fehlende TTF 1-Expression mit einer deutlich schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

Die TTF 1-negativen Patienten waren häufiger männlich (63,9% vs. 51,1%) und präsentierten sich häufiger in schlechtem Allgemeinzustand (ECOG 3/4 vs. ECOG 0/1: 22,4% vs. 9,3%). In Bezug auf das Alter ($p=0,666$) oder den Raucherstatus ($p=0,527$) konnten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen festgestellt werden. Daher kann ein schlechterer Allgemeinzustand nicht auf das fortgeschrittene Alter zurückgeführt werden und ist am ehesten durch das aggressivere Tumorleiden zu erklären.

Im Hinblick auf die weiteren Tumormerkmale zeigten die lokale Tumorausdehnung (T-Deskriptor) und der Lymphknotenbefall (N-Deskriptor) keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen. Allerdings traten multiple Fernmetastasen (>3 metastatisch befallene Organe) bei fehlender TTF 1-Expression deutlich häufiger auf (15,3% vs. 5,5%). Zudem unterschieden sich auch die Metastasierungsorte. So traten Knochen- und Nebennierenmetastasen bei TTF 1-negativen Patienten deutlich häufiger auf. Dagegen kamen im Falle einer TTF 1-Expression prognostisch eher günstige Metastasierungsorte wie Gehirn, Lunge und Pleura häufiger vor.

Die TTF 1-negativen Tumoren waren häufiger CK20- und CDX2-positiv. Während sich keine Unterschiede für CK7 zeigten, korrelierte Napsin als spezifischer Marker pulmonaler Adenokarzinome, der wie TTF 1 von Typ II-Pneumozyten exprimiert wird [122], hochsignifikant mit der TTF 1-Expression. Die Treibermutationen zeigten eine signifikante Korrelation mit der TTF 1-Expression und waren zu 95,2% bei fehlender TTF 1-Expression negativ. KRAS-Mutationen konnten bei fehlender TTF 1-Expression tendenziell häufiger nachgewiesen werden. Es existieren nur wenige Studien über TTF 1-negative Adenokarzinome. Travis et al. (2011) beschreiben TRU- (Terminal Respiratory Unit) und Non-TRU-Adenokarzinome. Unter TRU-

Tumoren werden TTF 1-positive Karzinome verstanden, die aus Typ II-Pneumozyten oder Clara-Zellen entstehen und häufig mit Treibermutationen wie der EGFR-Mutation und der ALK-EML4-Translokation assoziiert sind. Die Non-TRU-Tumoren entstehen aus den Basal- oder Schleimhautzellen der zentralen Atemwege, sind überwiegend TTF 1-negativ und gehen häufig mit einer KRAS-Mutation einher [58]. Zhang et al. (2015) dokumentierten in einer prospektiven epidemiologischen Studie an 1.042 Patienten (12,8% TTF 1-negativ, n=133) eine Assoziation der TTF 1-negativen Tumore mit dem männlichen Geschlecht ($p=0,006$; Chi-Quadrat-Test), starkem Nikotinkonsum ($p=0,002$; Chi-Quadrat-Test), einem größeren Primärtumor ($p<0,001$; Chi-Quadrat-Test), fortgeschrittenem Tumorstadium ($p<0,001$; Chi-Quadrat-Test) und soliden oder muzinösen Adenokarzinomen ($p<0,001$; Chi-Quadrat-Test). Dagegen zeigte sich eine TTF 1-Expression häufig bei den Vorläuferläsionen (Adenokarzinoma in situ, minimalinvasive ADC) und Adenokarzinomen mit prädominant lepidischem Wachstum. Die TTF 1-negativen Tumoren wiesen zudem signifikant weniger behandelbare Treibermutationen auf. In der Überlebensanalyse wurden TTF 1-positive und 119 TTF 1-negative Patienten verglichen. Die univariate Analyse ergab einen signifikanten Überlebensvorteil für die TTF 1-Expression (5-Jahres-OS: 72,8% vs. 42,8%, $p=0,001$), allerdings ohne signifikanten Unterschied für das PFS ($p=0,416$). In der multivariaten Analyse bestätigte sich das Fehlen einer TTF 1-Expression als unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Gesamtüberleben (HR: 1,553; $p=0,043$).

Somit stellen TTF 1-negative Tumore eine kleine Untergruppe pulmonaler Adenokarzinome dar, die aufgrund ihrer Assoziation mit tendenziell negativ prädiktiven Faktoren, wie dem männlichen Geschlecht, einem schlechteren Allgemeinzustand, multiplen Metastasen, schlecht differenzierten Tumoren, dem Fehlen von TRU-Markern (Napsin und Treibermutationen) sowie häufigerer KRAS-Positivität mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind.

5.2 Ausblick

Die vorliegende retrospektive Arbeit zeigt eindeutige Unterschiede zwischen TTF 1-positiven und TTF 1-negativen Tumoren auf. Anhand von grundverschiedenen Verhaltensmustern, unterschiedlichen immunhistochemischen Markern und histologischen Wachstumsmustern, sowie stark unterschiedlicher Überlebenswahrscheinlichkeit ist zu vermuten, dass es sich um zwei verschiedene Entitäten handelt.

Da bislang keine prospektiven klinischen Untersuchungen zum Thema existieren, sind die Datenbasis und somit die Evidenz insgesamt unzureichend untersucht. Insbesondere die Theorie der TRU- und non-TRU-Tumore bedarf einer prospektiven Validierung hinsichtlich der prädiktiven und prognostischen Relevanz.

Darüber hinaus existieren keine validen Daten, inwiefern schlecht differenzierte, TTF 1-negative Karzinome analog den gut differenzierten ADCs mit denselben Standardtherapien behandelt werden können, oder ob anhand dieses immunhistochemischen Merkmals eine gesonderte Therapiemodalität notwendig ist. Im sich rasch wandelnden Feld der Behandlung wird sich diese Frage insbesondere in Bezug auf die Immuntherapie sowie die Kombinationstherapien aus Immun- und Polychemotherapie sicherlich vermehrt stellen.

6 Literaturverzeichnis

1. Ridge CA, McErlean AM and Michelle S. Ginsberg MS. Epidemiology of Lung Cancer. Semin Intervent Radiol. 2013 Jun; 30(2): 93–98.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Mańczuk M, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. Ann Transl Med 2016;4(8):150.
3. Kaatsch P, Spix C, Hentschel S, Luttmann S, Stegmaier C, Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Robert Koch Institut: Berlin; 2015.
4. World Health Organisation (WHO) Regional Office for Europe. Data and Publications. European health all database (HFA-DB). <http://globocan.iarc.fr>.
5. Tumorregister München (TRM) (2013). Inzidenz- und Mortalitätstabellen sowie tumorspezifische Auswertungen für die Region Oberbayern. https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php.
6. Huber RM. „Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge“. W. Zuckschwerdt Verlag: München; 2014.
7. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID). <http://www.gekid.de>.
8. Martins SJ, Takagaki TY, Silva AGP, Gallo CP, Silva FBA, Capelozzi VL. Prognostic relevance of TTF 1 and MMP- 9 expression in advanced lung carcinoma. Contemporary Oncology. 2012;16(6):516-519.
9. Zhan P, Qian Q, Wan B, Yan TD, Yu LK. Prognostic value of TTF 1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. (2015) Clinica Chimica Acta, 451, pp. 208-214.
10. Capelozzi VL. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer. Jornal Brasileiro de Pneumologia. vol.35 no.4 São Paulo Apr. 2009.
11. Elsamany SA, Al-Fayea TM, Alzahrani AS, Abozeed WN, Darwish W, Farooq MU, Almadani AS, Bukhari E. Thyroid Transcription Factor-1 Expression in Advanced Non- Small Cell Lung Cancer: Impact on Survival Outcome. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 16, 2015.
12. York E. Miller. Pathogenesis of Lung Cancer, 100 Year Report. Am J Respir Cell Mol Biol. 2005 Sep; 33(3): 216–223.
13. Toh CK, Gao F, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, Hsu AA, Eng P, Koong HN, Thirugnanam A, Tan EH. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. J Clin Oncol 2006; 24:2245.
14. Liu NS, Spitz MR, Kemp BL, Cooksley C, Fossella FV, Lee JS, Hong WK, Khuri FR.

- Adenocarcinoma of the lung in young patients: the M. D. Anderson experience. *Cancer* 2000; 88:1837.
15. *Shopland DR*. Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. *Environ Health Perspect.* 1995;103 08:131–142.
 16. *Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, Hartge P, Gapstur SM*: 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. *The New England journal of medicine.* 2013; 368(4):351-364.
 17. *Burns DM, Shanks TG, Choi W, Thun MJ, Heath CW, Garfinkel L and Garfinkel Jr*. The American Cancer Society Cancer Prevention Study I: 12-Year Followup of 1 Million Men and Women.
 18. *Steven D. Stellman, Ph.D. Lawrence Garfinkel, M.A.* Smoking Habits and Tar Levels in a New American Cancer Society Prospective Study of 1.2 Million Men and Women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 76, Issue 6, 1 June 1986.*
 19. *Ridge CA, McErlean AM and Ginsberg MS*. “Epidemiology of Lung Cancer.” *Seminars in Interventional Radiology* 30.2 (2013): 93–98. PMC. Web. 28 Feb. 2018.
 20. *Dias M, Linhas R, Campainha S, Conde S, Barroso A*. Lung cancer in never-smokers – what are the differences? *ht Acta Oncologica*, 56:7, 931-935.
 21. *Manolo D’A and Cappuzzo F*. “K-Ras Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: Prognostic and Predictive Value.” *ISRN Molecular Biology*2012 (2012). 837306. PMC. Web.
 22. *Herbst RS, Heymach JV and Lippman SM*. Molecular Origins of Cancer. Lung Cancer. *The New England journal of medicine.* N Engl J Med 2008; 359:1367-80.
 23. *Swanton C and Govindan R*. Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. *The New England journal of medicine.* N Engl J Med 2016; 374:1864-73.
 24. *Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, Chirieac LR, Dacic S, Duhig E, Flieder DB, Geisinger K, Hirsch FR, Ishikawa Y, Kerr KM, Noguchi M, Pelosi G, Powell CA, Tsao MS, Wistuba I*. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1243-1260.
 25. *Zugazagoitia J, Enguita AB, Nuñez JA, Iglesias L, Ponce S*. “The New IASLC/ATS/ERS Lung Adenocarcinoma Classification from a Clinical Perspective: Current Concepts and Future Prospects.” *Journal of Thoracic Disease* 6. Suppl 5 (2014): S526–S536. PMC.
 26. *Petersen I*. Morphologische und molekulare Pathologie des Lungenkarzinoms. *Pathologe* 2010 [Suppl 2] 31:204–210.
 27. *Goldstraw P, Ball D, Jett JR, Le Chevalier T, Lim E, Nicholson AG, Shepherd FA*. Non-small-cell lung cancer. *Lancet* 378:1727-1740, 2011.
 28. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms*, 020-007, 2010, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-007.html>.

29. *The Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP) and Network Genomic Medicine (NGM).* “A Genomics-Based Classification of Human Lung Tumors.” *Science translational medicine* 5.209 (2013): 209ra153.
30. *Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S.* Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.
31. *Forman D, Bray F, Brewster DH, Mbalawa CG, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J.* Cancer Incidence in Five Continents. Lyon, France: IARC Press 2013.
32. *Richard PJ, Rengan R.* Oligometastatic non-small-cell lung cancer: current treatment strategies. *Lung Cancer: Targets and Therapy.* 2016; 7:129-140.
33. *Gomez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, Hernandez M, Ye R, Camidge DR, Doebele RC, Skoulidis F, Gaspar LE, Gibbons DL, Karam JA, Kavanagh BD, Tang C, Komaki R, Louie AV, Palma DA, Tsao AS, Sepesi B, William WN, Zhang J, Shi Q, Wang XS, Swisher SG, Heymach JV.* Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2016; 17: 1672–82, Issue 12, 1672 – 1682.
34. *S. Burdett, R. Stephens, L. Stewart, J. Tierney.* Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group *Journal of Clinical Oncology* 2008 26:28, 4617-4625.
35. *Rodrigues-Pereira J, Kim JH, Magallanes M, Lee DH, Wang J, Ganju V, Martínez-Barrera L, Barraclough H, van Kooten M, Orlando M.* A randomized Phase 3 Trial Comparing Pemetrexed/Carboplatin and Docetaxel/Carboplatin as First-Line Treatment for Advanced, Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 6, Issue 11, November 2011.
36. *Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH.* Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-98. DOI: 10.1056/NEJMoa011954.
37. *Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, Sugarman K, Blatter J, Peterson P, Simms L, Shepherd FA.* The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. *Oncologist* 2009; 14:253–263.
38. *Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, Serwatowski P, Gatzemeier U, Digumarti R, Zukin M, Lee JS, Mellemaard A, Park K, Patil S, Rolski J, Goksel T, de Marinis F, Simms L, Sugarman KP, Gandara D.* Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008 26:21, 3543-3551.

39. *Mascaux C, Tomasini P, Greillier L, Barlesi F.* Personalised medicine for nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory. Review* 2017 26: 170066.
40. *Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crinò L, Gridelli C, Ricci S, Matano E, Boni C, Marangolo M, Failla G, Altavilla G, Adamo V, Ceribelli A, Clerici M, Di Costanzo F, Frontini L, Tonato M.* Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285–4291.
41. *Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, Ramsey SD, Wozniak AJ, Weiss GR, Moore DF, Israel VK, Livingston RB, Gandara DR.* Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210–3218.
42. *Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, Mattson KV, Ramlau R, Szczesna A, Fidias P, Millward M, Belani CP.* Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3016–3024.
43. *Pujol JL, Barlesi F, Daurès JP.* Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer* 2006; 51: 335–345.
44. *Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R and Johnson DH.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
45. *Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, Feng J, He J, Han B, Wang J, Jiang G, Hu C, Zhang H, Cheng G, Song X, Lu Y, Pan H, Zheng W, Yin AY.* a randomized, double-blind, placebo- controlled, multicenter, phase III study of first-line carboplatin/paclitaxel plus bevacizumab or placebo in Chinese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2197–2204.
46. *Ciuleanu TI, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, Wu YL, Bover I, Begbie S, Tzekova V, Cucevic B, Pereira JR, Yang SH, Madhavan J, Sugarman KP, Peterson P, John WJ, Krejcy K, Belani CP.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet* Volume 374, Issue 9699, 1432 – 1440.
47. *Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, Ahn MJ, Aerts JG, Gorbounova V, Vikström A, Wong EK, Perez-Moreno P, Mitchell L, Groen HJ.* Randomized Phase III Trial of Maintenance Bevacizumab With or Without Pemetrexed After First-Line Induction With Bevacizumab, Cisplatin, and Pemetrexed in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAPERL (MO22089). *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:24, 3004-3011.
48. *Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, Shepherd FA, He Y, Akamatsu H, Theelen WSME, Lee CK, Sebastian M.* Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629-640.

49. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Iyer S, Reisman A. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-77.
50. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, Iafrate AJ. Crizotinib in ROS1-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1963-71.
51. Odogwu L, Mathieu L, Gideon Blumenthal Erin Larkins, Goldberg KB, Griffin N, Bijwaard K, Lee EY, Philip R, Jiang X, Rodriguez L, Mckee AE, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Dabrafenib and Trametinib for the Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancers Harboring BRAF V600E Mutations. *The Oncologist* February 2018 theoncologist.2017-0642.
52. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, Giannone Å, D'Amelio AM, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1307–16.
53. Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* Volume 144, Issue 5, 4 March 2011, Pages 646-674.
54. Reck M, Abreu DR, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016.
55. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäuf M. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627-39.
56. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel SM, Hida T, Kowalski DM, Dols MC, Cortinovis DL, Leach J, Polikoff J, Barrios C, Kabbinar F, Frontera OA, Marinis FD, Turna H, Lee JS, Ballinger M, Kowanetz M, He P, Chen DS, Sandler A, Gandara DR. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255–65.
57. La Rosa S, Chiaravalli AM, Placidi C, Papanikolaou N, Cerati M, Capella C. TTF 1 expression in normal lung neuroendocrine cells and related tumors: immunohistochemical study comparing two different monoclonal antibodies. *Virchows Archiv* (2010), Volume 457, Issue 4, pp 497–507.
58. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE, Garg K, Austin JH, Asamura H, Rusch VW, Hirsch FR, Scagliotti G, Mitsudomi T, Huber RM, Ishikawa Y, Jett J, Sanchez-Cespedes M, Sculier JP, Takahashi T, Tsuboi M, Vansteenkiste J, Wistuba I, Yang PC, Aberle D, Brambilla C, Flieder D, Franklin W, Gazdar A, Gould M, Hasleton P, Henderson D, Johnson B, Johnson D, Kerr K, Kuriyama K, Lee JS, Miller VA, Petersen I, Roggli V, Rosell R, Saijo N, Thunnissen E, Tsao M, Yankelewitz D. International association for the study of lung

- cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of Thoracic Oncology*, Lippincott, Williams & Wilkins, 2011.
59. *Robbins & Cotran*: Pathologic Basis of disease; 9th Edition; An imprint of Elsevier Inc. 2015.
 60. *Ashworth AB, Senan S, Palma DA, Riquet M, Ahn YC, Ricardi U, Congedo MT, Gomez DR, Wright GM, Melloni G, Milano MT, Sole CV, De Pas TM, Carter DL, Warner AJ, Rodrigues GB*. An Individual Patient Data Metaanalysis of Outcomes and Prognostic Factors After Treatment of Oligometastatic Non–Small-Cell Lung Cancer; *Clinical Lung Cancer*, Volume 15, Issue 5, 346 – 355.
 61. *Chao Zhou, Jikai Zhao, Jinchun Shao, and Wentao Li*. Prognostic relevance of TTF 1 expression in stage I adenocarcinoma; *Oncotarget*. 2017; 8:107462-107468. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22489>.
 62. *Justine A. Barletta, Sven Perner, A. John Iafrate, Beow Y. Yeap, Barbara A. Weir, Laura A. Johnson, Bruce E. Johnson, Matthew Meyerson, Mark A. Rubin, William D. Travis, Massimo Loda, Lucian R. Chirieac*. Clinical significance of TTF 1 protein expression and TTF 1 gene amplification in lung adenocarcinoma; *J. Cell. Mol. Med.* Vol 13, No 8B, 2009 pp. 1977-1986.
 63. *I. Petersen*. Adenokarzinome der Lunge – die neue Klassifikation *Deutsche Ärzteblatt Int.* 2011; 108(31-32): 525-31.
 64. *Berghmans T, Paesmans M, Mascaux C, Martin B, Meert AP, Haller A, Lafitte JJ, Sculier JP*. Thyroid transcription factor 1 – a new prognostic factor in lung cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2006; 17: 1673-6.
 65. *Moldvay J, Jackel M, Bogos K, Soltész I, Agócs L, Kovács G, Schaff Z*. The role of TTF 1 in differentiating primary and metastatic lung adenocarcinomas. *Pathol Oncol Res* 2004.
 66. *Stenhouse G, Fyfe N, King G, Chapman A, Kerr KM*. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2004; 57: 383–7.
 67. *Zhang Y, Wang R, Li Y, Pan Y, Hu H, Zhang Y, Li H, Shen L, Yu Y, Sun Y and Chen H*. Negative Thyroid Transcription Factor 1 Expression Defines an Unfavorable Subgroup of Lung Adenocarcinomas; *J Thorac Oncol*. 2015;10: 1444–1450.
 68. *Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, Gatzemeier U, Tsao TC, Pless M, Muller T, Lim HL, Desch C, Szondy K, Gervais R, Shaharyar, Manegold C, Paul S, Paoletti P, Einhorn L, Bunn PA Jr*. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients with Non–Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 22:1589-1597. © 2004 by American Society of Clinical Oncology.
 69. *Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann CN, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S*. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 143–55.

70. Edward B. Garon, Tudor Eliade Ciuleanu, Oscar Arrieta, Kumar Prabhash, Konstantinos N. Syrigos, Tuncay Goksel, Keunchil Park, Vera Gorbunova, Ruben Dario Kowalyszyn, Joanna Pikiel, Grzegorz Czyzewicz, Sergey V. Orlov, Conrad R. Lewanski, Michael Thomas, Paolo Bidoli, Shaker Dakhil, Steven Gans, Joo Hang Kim, Alexandru Grigorescu, Nina Karaseva, Martin Reck, Federico Cappuzzo, Ekaterine Alexandris, Andreas Sashegyi, Sergey Yurasov, Maurice Pérol. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 665–73.
71. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, Bolli N, Borg A, Børresen-Dale AL, Boyault S, Burkhardt B, Butler AP, Caldas C, Davies HR, Desmedt C, Eils R, Eyfjörd JE, Foekens JA, Greaves M, Hosoda F, Hutter B, Illicic T, Imbeaud S, Imielinski M, Jäger N, Jones DT, Jones D, Knappskog S, Kool M, Lakhani SR, López-Otín C, Martin S, Munshi NC, Nakamura H, Northcott PA, Pajic M, Papaemmanuil E, Paradiso A, Pearson JV, Puente XS, Raine K, Ramakrishna M, Richardson AL, Richter J, Rosenstiel P, Schlesner M, Schumacher TN, Span PN, Teague JW, Totoki Y, Tutt AN, Valdés-Mas R, van Buuren MM, van 't Veer L, Vincent-Salomon A, Waddell N, Yates LR; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; ICGC Breast Cancer Consortium; ICGC MMML-Seq Consortium; ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J, Futreal PA, McDermott U, Lichter P, Meyerson M, Grimmond SM, Siebert R, Campo E, Shibata T, Pfister SM, Campbell PJ, Stratton MR. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013 Aug 22;500(7463):415-21.
72. Arne Warth, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P, Schnabel PA, Budczies J, Hoffmann H, Weichert W. The Novel Histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification System of Lung Adenocarcinoma Is a Stage-Independent Predictor of Survival. *Journal of Clinical Oncology* 30, no. 13 (May 2012) 1438-1446.
73. Jöhrens K, Büttner R, Dietel M, Scheel AH. PD-L1 IHC beim Bronchialkarzinom, Q1/2017.
74. Barlesi F, Pinot D, LeGoffic, C Doddoli, B Chetaille, J-P Torre and P Astoul (2005). Positive thyroid transcription factor I strongly correlates with survival of patients with adenocarcinoma of the lung. *Br J Cancer* 93:450–452.
75. Kwei KA, Kim YH, Girard L, Kao J, Pacyna-Gengelbach M, Salari K, Lee J, Choi YL, Sato M, Wang P, Hernandez-Boussard T, Gazdar AF, Petersen I, Minna JD, Pollack JR. Genomic profiling identifies TTF1 as a lineage-specific oncogene amplified in lung cancer. *Oncogene* 27:3635–3640.
76. Tanaka H, Yanagisawa K, Shinjo K, Taguchi A, Maeno K, Tomida S, Shimada Y, Osada H, Kosaka T, Matsubara H, Mitsudomi T, Sekido Y, Tanimoto M, Yatabe Y, Takahashi T. (2007). Lineage-specific dependency of lung adenocarcinomas on the lung development regulator TTF 1. *Cancer Res* 67:6007–6011.
77. Weir BA, Woo MS, Getz Getal (2007). Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. *Nature* 450:893–898.
78. E. Conde, B. Angulo, E. Izquierdo, L. Paz-Ares, C. Belda-Iniesta, M. Hidalgo and F. López-

- Ríos. Lung adenocarcinoma in the era of targeted therapies: histological classification, sample prioritization, and predictive biomarkers. *Clin Transl Oncol* (2013) 15:503–508.
79. Somaiah N, Fidler MJ, Garrett-Mayer E, Wahlquist A, Shirai K, Buckingham L, Hensing T, Bonomi P, Simon GR. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations are exceptionally rare in thyroid transcription factor (TTF 1)- negative adenocarcinomas of the lung. *Oncoscience* 2014, Vol.1, Ni.8.
 80. Boggaram V. Thyroid transcription factor-1 (TTF 1/Nkx2.1/ TTF1) gene regulation in the lung. *Clinical Science* (2009) 116, 27–35 (Printed in Great Britain).
 81. Kadota K, Nitadori J, Sarkaria IS, Sima CS, Jia X, Yoshizawa A, Rusch VW, Travis WD, Adusumilli PS. Thyroid Transcription Factor–1 Expression is an Independent Predictor of Recurrence and Correlates with the IASLC/ATS/ERS Histologic Classification in Patients with Stage I Lung Adenocarcinoma. *Cancer*. 2013 March 1; 119(5): 931–938.
 82. Nobuki N, Miyagi E, Murata S, Kawaoi A, Katoh R. Expression of Thyroid Transcription Factor-1 in Normal and Neoplastic Lung Tissues. *Mod Pathol* 2002;15(10):1058–1067.
 83. Misch D, Blum T, Boch C, Weiss T, Crolow C, Griff S, Mairinger T, Bauer TT and Kollmeier J. Value of thyroid transcription factor (TTF) -1 for diagnosis and prognosis of patients with locally advanced or metastatic small cell lung cancer. *Diagnostic Pathology* (2015).
 84. Perner S, Wagner PL, Soltermann A, LaFargue C, Tischler V, Weir BA, Weder W, Meyerson M, Giordano TJ, Moch H, Rubin MA. TTF 1 expression in non-small cell lung carcinoma: association with TTF 1 gene amplification and improved survival. *Journal of Pathology* 2009; 217: 65–72.
 85. Justin M. Oldham and Harold R. Collard. Comorbid Conditions in idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Management. *Front. Med.* 4:123. doi: 10.3389/fmed.2017.00123.
 86. Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. und Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. Empfehlungen zur pathologisch-anatomischen Diagnostik von Lungentumoren.
 87. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, Govindan R. Distinctive Characteristics of Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in the Young. A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Analysis. *J Thorac Oncol*. 2010.
 88. Battafarano R.J. Piccirillo JF, Meyers BF, Hsu HS, Guthrie TJ, Cooper JD, Patterson GA. Impact of comorbidity on survival after surgical resection in patients with stage I non–small cell lung cancer. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. February 2002.
 89. Pelosi G, Frassetto F, Pasini F, Maisonneuve P, Sonzogni A, Iannucci A, Terzi A, Bresaola E, Valduga F, Lupo C, Viale G. Immunoreactivity for thyroid transcription factor-1 in stage I non-small cell carcinomas of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25(3):363–372.
 90. Stenhouse G, Fyfe N, King G, Chapman A, Kerr KM. Thyroid transcription factor 1 in pulmonary adenocarcinoma. *J Clin Pathol*. 2004; 57(4):383–387.
 91. Berghmans T, Mascaux C, Martin B, Ninane V, Sculier JP. Prognostic role of thyroid

- transcription factor-1 in stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006.
92. Flannery TW, Suntharalingam M, Regine WF, Chin LS, Krasna MJ, Shehata MK, Edelman MJ, Kremer M, Patchell RA, Kwok Y. Long-term survival in patients with synchronous, solitary brain metastasis from non-small-cell lung cancer treated with radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72 (1): 19-23.
 93. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947–957. ^[L]_{SEP}
 94. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, Seto T, Satouchi M, Tada H, Hirashima T, Asami K, Katakami N, Takada M, Yoshioka H, Shibata K, Kudoh S, Shimizu E, Saito H, Toyooka S, Nakagawa K, Fukuoka M. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010.
 95. Maemondo MI, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380–2388. ^[L]_{SEP}
 96. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, Lu S, Zhang L, Hu C, Hu C, Luo Y, Chen L, Ye M, Huang J, Zhi X, Zhang Y, Xiu Q, Ma J, Zhang L, You C. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735–742. ^[L]_{SEP}
 97. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, Garcia-Gomez R, Pallares C, Sanchez JM, Porta R, Cobo M, Garrido P, Longo F, Moran T, Insa A, De Marinis F, Corre R, Bover I, Illiano A, Dansin E, de Castro J, Milella M, Reguart N, Altavilla G, Jimenez U, Provencio M, Moreno MA, Terrasa J, Muñoz-Langa J, Valdivia J, Isla D, Domine M, Molinier O, Mazieres J, Baize N, Garcia-Campelo R, Robinet G, Rodriguez-Abreu D, Lopez-Vivanco G, Gebbia V, Ferrera-Delgado L, Bombaron P, Bernabe R, Bearz A, Artal A, Cortesi E, Rolfo C, Sanchez-Ronco M, Drozdowskyj A, Queralt C, de Aguirre I, Ramirez JL, Sanchez JJ, Molina MA, Taron M, Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 239–246.
 98. Wu YL, Zhou C, Liang CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, Lu S, Cheng Y, Han B, Chen L, Huang C, Qin S, Zhu Y, Pan H, Liang H, Li E, Jiang G, How SH, Fernando MC, Zhang Y, Xia F, Zuo Y. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1883–1889.
 99. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, Su WC, Bennis J, Kato T, Gorbunova V, Lee KH, Shah R, Massey

- D, Zazulina V, Shahidi M, Schuler M.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013.
100. *Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, Li W, Hou M, Shi JH, Lee KY, Xu CR, Massey D, Kim M, Shi Y, Geater SL.* Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 213–222. ^[1]_[SEP]
 101. *Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M, Insa A, Massuti B, Gonzalez-Larriba JL, Paz-Ares L, Bover I, Garcia-Campelo R, Moreno MA, Catot S, Rolfo C, Reguart N, Palmero R, Sánchez JM, Bastus R, Mayo C, Bertran-Alamillo J, Molina MA, Sanchez JJ, Taron M.* Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:958–967
 102. *Gettinger SN, Bazhenova LA, Langer CJ, Salgia R, Gold KA, Rosell R, Shaw AT, Weiss GJ, Tugnait M, Narasimhan NI, Dorer DJ, Kerstein D, Rivera VM, Clackson T, Haluska FG, Camidge DR.* Activity and safety of brigatinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and other malignancies: a single-arm, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1683–1696. ^[1]_[SEP]
 103. *Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campelo RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr.* First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389: 917–929. ^[1]_[SEP]
 104. *Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mitsudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T.* Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 29–39. ^[1]_[SEP]
 105. *Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T.* Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 829–838. ^[1]_[SEP]
 106. *Matsubara D, Soda M, Yoshimoto T, Amano Y, Sakuma Y, Yamato A, Ueno T, Kojima S, Shibano T, Hosono Y, Kawazu M, Yamashita Y, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, Takahashi T, Mano H, Niki T.* Inactivating mutations and hypermethylation of the NKX2-1/TTF-1 gene in non-Terminal respiratory unit-type lung adenocarcinomas. *Cancer Sci* 108 (2017) 1888–1896.
 107. *Bhatt VR, Batra R, Silberstein PT, Loberiza FR Jr, Ganti AK.* Effect of smoking on survival from non-small cell lung cancer: a retrospective Veterans' Affairs Central Cancer Registry (VACCR) cohort analysis. *Med Oncol.* 2015 Jan; 32(1).
 108. *Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P.* Smoking and lung cancer

- survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest*. 2004 Jan;125(1):27-37.
109. *Vansteenkiste, J.F., De Leyn, P.R., Deneffe, G.J., Lerut, T.E., Demedts, M.G.* (1998). Clinical prognostic factors in surgically treated stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: analysis of the literature. *Lung. Cancer* 19, 3-13
 110. *Fu, X.L., Zhu XZ, Shi DR, Xiu LZ, Wang LJ, Zhao S, Qian H, Lu HF, Xiang YB, Jiang GL.* Study of prognostic predictors for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 23, 143-152. [SEP]
 111. *Latza U, Hoffmann W, Terschüren C, Chang-Claude J, Kreuzer M, Schaffrath Rosario A, Kropp S, Stang A, Ahrens W, Lampert T.* Erhebung, Quantifizierung und Analyse der Rauchexposition in epidemiologischen Studien. Robert Koch-Institut. www.rki.de
 112. *Suzuki, K., Nagai, K., Yoshida, J., Nishimura, M., Takahashi, K., Nishiwaki, Y.* (1999b). The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 118, 145-153.
 113. *Van Rens, M.T, de la Riviere, A.B., Elbers, H.R., van Den Bosch, J.M.* (2000). Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA. *Chest*. 117, 374-379.
 114. *Bueno, R., Richards, W.G., Swanson, S.J., Jaklitsch, M.T., Lukanich, J.M., Mentzer, S.J., Sugarbaker, D.J.* (2000). Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patient survival. *Ann. Thorac. Surg.* 70, 1826-1831.
 115. *Oh Y, Taylor S, Bekele BN, Debnam JM, Allen PK, Suki D, Sawaya R, Komaki R, Stewart DJ, Karp DD.* Number of Metastatic Sites Is a Strong Predictor of Survival in Patients with Nonsmall Cell Lung Cancer With or Without Brain Metastases. American Cancer Society. May 13, 2009.
 116. *Lee DS, Kang JH, Lee CG, Kim SJ, Choi YJ, Lee KY, Kim YS.* Predicting Survival in Patients with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: Validating the Extent of Metastasis. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association* 2013; 45(2): 95-102.
 117. *Cowan ML, Li QK, Illei PB.* CDX-2 Expression in Primary Lung Adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016 Jan;24(1):16-9.
 118. *Mazziotta RM, Borczuk AC, Powell CA, Mansukhani M.* CDX2 immunostaining as a gastrointestinal marker: expression in lung carcinomas is a potential pitfall. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2005 Mar;13(1):55-60.
 119. *Saad RS, Ghorab Z, Khalifa MA, Xu M.* CDX2 as a marker for intestinal differentiation: Its utility and limitations. *World J Gastrointest Surg*. 2011 Nov 27; 3(11): 159–166.
 120. *Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T.* TTF 1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 767–73.
 121. *Kim YK, Shin DH, Kim KB, Shin N, Park WY, Lee JH, Choi KU, Kim JY, Lee CH, Sol MY, Kim MH.* MUC5AC and MUC5B enhance the characterization of mucinous

- adenocarcinomas of the lung and predict poor prognosis. *Histopathology* 2015;
122. Cha YJ, Shim HS. Biology of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(5):508-512.
 123. Takeuchi T, Tomida S, Yatabe Y, Kosaka T, Osada H, Yanagisawa K, Mitsudomi T, Takahashi T. Expression Profile–Defined Classification of Lung Adenocarcinoma Shows Close Relationship with Underlying Major Genetic Changes and Clinicopathologic Behaviors. 2006 by American Society of Clinical Oncology.
 124. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, Bolli N, Borg A, Børresen-Dale AL, Boyault S, Burkhardt B, Butler AP, Caldas C, Davies HR, Desmedt C, Eils R, Eyfjörd JE, Foekens JA, Greaves M, Hosoda F, Hutter B, Ilcic T, Imbeaud S, Imielinski M, Jäger N, Jones DT, Jones D, Knappskog S, Kool M, Lakhani SR, López-Otín C, Martin S, Munshi NC, Nakamura H, Northcott PA, Pajic M, Papaemmanuil E, Paradiso A, Pearson JV, Puente XS, Raine K, Ramakrishna M, Richardson AL, Richter J, Rosenstiel P, Schlesner M, Schumacher TN, Span PN, Teague JW, Totoki Y, Tutt AN, Valdés-Mas R, van Buuren MM, van 't Veer L, Vincent-Salomon A, Waddell N, Yates LR; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; ICGC Breast Cancer Consortium; ICGC MMML-Seq Consortium; ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J, Futreal PA, McDermott U, Lichter P, Meyerson M, Grimmond SM, Siebert R, Campo E, Shibata T, Pfister SM, Campbell PJ, Stratton MR. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* volume 500, pages 415–421 (22 August 2013).
 125. Kolla V, Gonzales LW, Gonzales J, Wang P, Angampalli S, Feinstein SI, Ballard PL. Thyroid Transcription Factor in Differentiating Type II Cells Regulation, Isoforms, and Target Genes. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007 Feb; 36(2): 213–225.
 126. Statistisches Bundesamt: Todesursachen. <https://www.destatis.de/kontakt/>.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

ABB. 1.1. ALTERSSPEZIFISCHE INZIDENZRATE DER LUNGENKARZINOME IN 2011-2013	2
ABB. 1.2 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER FUNKTIONELLEN DOMÄNE VON TTF 1-PROTEIN	11
ABB. 1.3 SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER ALVEOLE MIT PNEUMOZYTEN TYP-I- UND TYP-II SOWIE CLARA-EPITHELZELLEN [80].....	12
ABB. 4.1 OS IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TTF 1-EXPRESSION IN DER GESAMTKOHORTE	32
ABB. 4.2 PFS IN ABHÄNGIGKEIT VON DER TTF 1-EXPRESSION IN DER GESAMTKOHORTE.....	32
ABB. 4.3 OS IN ABHÄNGIGKEIT VON ALTERSGRUPPEN	34
ABB. 4.4 OS IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT	35
ABB. 4.5 OS IN ABHÄNGIGKEIT VON ECOG-PS	36
ABB. 4.6 OS IN ABHÄNGIGKEIT VON RAUCHGEWOHNHEITEN	37
ABB. 4.7 PFS IN ABHÄNGIGKEIT VON ALTERSGRUPPEN	39
ABB. 4.8 PFS IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESCHLECHT	40
ABB. 4.9 PFS IN ABHÄNGIGKEIT VON ECOG-PS	41
ABB. 4.10 OS IN ABHÄNGIGKEIT VOM T-DESKRIPTOR.....	43
ABB. 4.11 OS IN ABHÄNGIGKEIT VOM N-DESKRIPTOR	44
ABB. 4.12 OS IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ANZAHL DER METASTATISCH BEFALLENEN ORGANE ..	45
ABB. 4.13 PFS IN ABHÄNGIGKEIT VOM T-DESKRIPTOR	47
ABB. 4.14 PFS IN ABHÄNGIGKEIT VOM N-DESKRIPTOR.....	48
ABB. 4.15 PFS IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ANZAHL METASTATISCH BEFALLENER ORGANE	49
ABB. 4.16 OS IN ABHÄNGIGKEIT DES CK20-STATUS.....	51
ABB. 4.17 OS STRATIFIZIERT NACH TREIBERMUTATION (POSITIV VS. NEGATIV) IN DER GESAMTPOPULATION	52
ABB. 4.18 PFS IN ABHÄNGIGKEIT DES CK20-STATUS	53
ABB. 4.19 PFS STRATIFIZIERT NACH TREIBERMUTATION (POSITIV VS. NEGATIV) IN DER GESAMTPOPULATION	54
ABB. 4.20 OS NACH CHEMOTHERAPIE-ZYKLEN UND TTF 1-STATUS.....	56
ABB. 4.21 PFS NACH CHEMOTHERAPIE-ZYKLEN	58
ABB. 4.22 OS STRATIFIZIERT NACH ZIELGERICHTETER THERAPIE.....	60

7.2 Tabellenverzeichnis

TAB. 1.1 DIE AKTUELLE KLASSIFIKATION PULMONALER KARZINOME ANHAND DER KLASSIFIKATION DER „WORLD HEALTH ORGANIZATION“ (WHO) UND „INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER“ (IARC)	5
TAB. 1.2 IASLC/ATS/ERS-KLASSIFIKATION PULMONALER ADENOKARZINOME	6
TAB. 3.1 TNM-KLASSIFIKATION NACH 7. AUFLAGE	17
TAB. 4.1 SUBGRUPPENANALYSE NACH ALTER BEI ERSTDIAGNOSE (ED).....	18
TAB. 4.2 SUBGRUPPENANALYSE NACH GESCHLECHT	19
TAB. 4.3 SUBGRUPPENANALYSE NACH RAUCHGEWOHNHEITEN	21
TAB. 4.4 SUBGRUPPENANALYSE NACH ECOG-PS.....	22
TAB. 4.5 SUBGRUPPENANALYSE NACH T-DESKRIPTOR	24
TAB. 4.6 SUBGRUPPENANALYSE NACH N-DESKRIPTOR.....	25
TAB. 4.7 SUBGRUPPENANALYSE NACH M-DESKRIPTOR	26
TAB. 4.8 IHC-MARKER IN ABHÄNGIGKEIT VON TTF 1-EXPRESSION	27
TAB. 4.9 SUBGRUPPENANALYSE NACH MOLEKULARPATHOLOGISCHEM ERGEBNIS.....	29
TAB. 4.10 SUBGRUPPENANALYSE NACH TTF 1-EXPRESSION	30
TAB. 4.11 OS IN ABHÄNGIGKEIT DER TTF 1-EXPRESSION UND WEITERER EINFLUSSFAKTOREN...	38
TAB. 4.12 PFS IN ABHÄNGIGKEIT DER TTF 1-EXPRESSION UND WEITERER EINFLUSSFAKTOREN .	42
TAB. 4.13 OS NACH TNM UND TTF 1-EXPRESSION.....	46
TAB. 4.14 PFS NACH TNM UND TTF 1-EXPRESSION	50
TAB. 4.15 OS IN ABHÄNGIGKEIT IMMUNHISTOCHEMISCHER MERKMALE, TREIBERMUTATIONEN UND TTF 1-EXPRESSION	52
TAB. 4.16 PFS IN ABHÄNGIGKEIT IMMUNHISTOCHEMISCHER MERKMALE, TREIBERMUTATIONEN UND TTF 1-EXPRESSION	55
TAB. 4.17 OS NACH APPLIZIERTER THERAPIE UND TTF 1-EXPRESSION	57
TAB. 4.18 PFS NACH APPLIZIERTER THERAPIE UND TTF 1-EXPRESSION.....	57
TAB. 4.19 COX-REGRESSIONSANALYSE PROGNOSTISCHER FAKTOREN FÜR DAS OS	62
TAB. 4.20 COX-REGRESSIONSANALYSE PROGNOSTISCHER FAKTOREN FÜR DAS PFS	62
TAB. 4.21 FAKTORENANALYSE STRATIFIZIERT NACH TTF 1-EXPRESSION	63

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tamar Zhamurashvili versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prognostische Relevanz des thyreoidalen Transkriptionsfaktor 1 bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom der Lunge“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

06.12.2018

.....

.....

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Nikolaj Frost für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas, seine wertvollen Anregungen, die konstruktive Kritik und wegweisenden, kreativen Ideen, die wesentlich zum Erstellen der Arbeit beigetragen haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Martin Witzenrath für seinen kompetenten Rat und freundliche Unterstützung.

Mein ganz herzlicher Dank richtet sich an Frau Dr. Bettina Temmesfeld-Wollbrück für ihr entgegengebrachtes Vertrauen. Ohne ihr freundliches Engagement wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Zuletzt danke ich meinen lieben Eltern, die mir meinen gesamten beruflichen Weg ermöglichten, meinem kleinen Bruder und meinen Freunden für die Rückenstärkung und stetige Motivation.